

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
21 décembre 2000 (21.12.2000)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 00/76942 A1

(51) Classification internationale des brevets: C07B 53/00,
41/02, 41/06, C07C 311/09, 311/20, 29/143, 33/20,
269/06, 271/28, 45/29, 49/78

(21) Numéro de la demande internationale:
PCT/FR00/01662

(22) Date de dépôt international: 15 juin 2000 (15.06.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:
99/07569 15 juin 1999 (15.06.1999) FR
99/13624 29 octobre 1999 (29.10.1999) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US): RHO-
DIA CHIMIE [FR/FR]; 25, quai Paul Doumer, F-92408
Courbevoie Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): WAG-
NER, Alain [FR/FR]; 10, rue de Belfort, F-67100
Strasbourg (FR). MIOSKOWSKI, Charles [FR/FR];
14, rue Baudelaire, F-67200 Strasbourg (FR). MOHAR,
Barbara [FR/FR]; Résidence Europe, 1-3, rue Thomas
Becket, F-76130 Mont Saint Aignan (FR). DESMURS,

Jean-Roger [FR/FR]; La Jonquièrre, Route de Ternay,
Communay, F-69360 St. Symphorien d'Ozon (FR). LE
GUYADER, Frédéric [FR/FR]; 34, rue Henri Kleynhoff,
F-94250 Gentilly (FR). SCHLAMA, Thierry [FR/FR];
20, chemin de Parsonge, F-69570 Dardilly (FR).

(74) Mandataires: JACOBSON, Claude etc.; Cabinet Lavoix,
2, place d'Estienne d'Orves, F-75441 Paris Cedex 09 (FR).

(81) États désignés (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional): brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

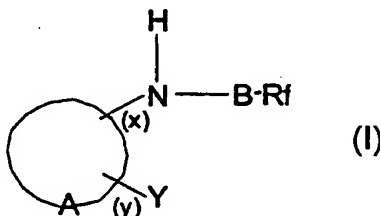
Publiée:

- Avec rapport de recherche internationale.
- Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont
reçues.

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: SULPHONYLAMIDES AND CARBOXAMIDES AND THEIR USE IN ASYMMETRICAL CATALYSIS

(54) Titre: SULFONYLAMIDES ET CARBOXAMIDES ET LEUR APPLICATION EN CATALYSE ASYMETRIQUE



(57) Abstract: The invention concerns mainly novel diamine derivatives or the like of general formula (I) particularly useful, in their optically active form, as ligand of metal complexes. The invention also concerns the complexes, the method for preparing them and their use in asymmetrical synthesis, and particularly for enantioselective hydrogenation of ketone derivatives.

(57) Abrégé: La présente invention a pour objet principal de nouveaux dérivés diaminés ou analogues de formule générale (I) particulièrement utiles, sous leur forme optiquement active, à titre de ligand de complexes métalliques. La présente invention vise également ces complexes, leur procédé de préparation et leur utilisation en synthèse organique asymétrique et notamment pour l'hydrogénation énantiosélective de dérivés cétoniques.

WO 00/76942 A1



En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

SULFONYLAMIDES ET CARBOXAMIDES ET LEUR APPLICATION EN CATALYSE ASYMETRIQUE

La présente invention a pour objet principal de nouveaux composés
5 de type diamine, mono- ou poly- fluoré, sulfonylé ou carbonylé, leur
procédé de préparation et leur application en catalyse asymétrique.

Les composés revendiqués sont particulièrement intéressants sous
leur forme optiquement active à titre de ligands de complexes
10 organométalliques. Les complexes métalliques correspondants sont
notamment avantageux à titre de catalyseurs pour réaliser la synthèse
asymétrique.

A titre illustratif de ces réactions de synthèses organiques
asymétriques, on peut notamment citer l'hydrogénation catalytique
15 asymétrique et plus particulièrement celle des dérivés cétoniques en leurs
alcools secondaires chiraux correspondants.

Les dérivés alcools secondaires optiquement actifs sont des
réactifs particulièrement recherchés dans de nombreux domaines,
notamment pharmaceutique, agrochimique ou en parfumerie.

20 Bien entendu, lors de la synthèse de ce type de produits, on assiste
généralement à une production simultanée d'un énantiomère inactif dont il
est nécessaire d'isoler l'énantiomère recherché.

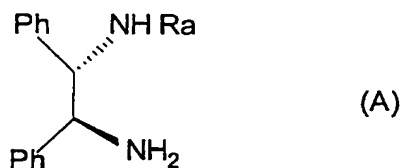
Il importe donc de minimiser la formation de cet énantiomère sans
intérêt. A cet effet, les réductions de dérivés cétoniques sont
25 classiquement conduites en présence de catalyseurs de synthèse
asymétriques. Généralement, il s'agit de complexes de métaux de
transition porteurs de ligands chiraux. C'est ainsi que certains complexes
organométalliques de types Rh(I), Ir(I) et Ru(II) chiralement modifiés
permettent de conduire la réduction de cétones aromatiques avec un
30 rapport substrat / catalyseur très élevé.

Toutefois, l'énantiosélectivité obtenue avec ce type de catalyseurs demeure modérée.

Plus récemment, il a été mis au point un nouveau type de catalyseurs chiraux à base de Ru(II) qui permet de réaliser une réduction énantiosélective de cétones aromatiques à température ambiante. (R Noyori et al. , J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 7562, 7563)

Ce catalyseur dérive du complexe métallique $\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-mésitylène})_2$. Celui-ci est utilisé sous une forme chelatée par un dérivé diphenyléthylènediamine de formule A

10



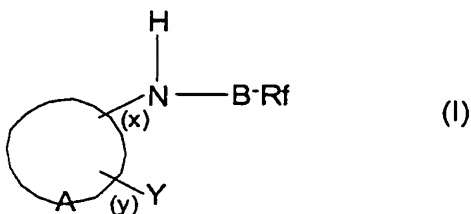
15

dans laquelle Ra représente un radical choisi parmi $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}-$, $\text{pCH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{SO}_2-$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2-$ et CF_3SO_2- . En fait, parmi les radicaux sulfonés testés, c'est le radical CF_3SO_2- qui est considéré comme le ligand le moins intéressant en terme de rendement énantiosélectif.

La présente invention a précisément pour objet de proposer de nouveaux dérivés diaminés ou analogues susceptibles de constituer des ligands chiraux efficaces pour la synthèse asymétrique et notamment pour l'hydrogénation asymétrique de fonctions cétoniques.

Il a maintenant été trouvé et c'est ce qui constitue un premier objet de l'invention de nouveaux produits, à savoir des dérivés diaminés ou analogues répondant à la formule générale suivante :

30



dans laquelle

- B représente

(i) $-\text{CO}-$, ou

(ii) $-\text{SO}_2-$,

5 - Rf représente

(i) un atome d'halogène, de préférence le fluor,

(ii) un radical alkyle de préférence en C_1 à C_{12} et plus
préférentiellement en C_2 à C_6 , ou cycloalkyle de préférence en C_3 à C_{12} , et
plus préférentiellement en C_6 , mono-, poly- ou per-halogéné dont la
10 chaîne halogénoalkyle est éventuellement interrompue par un ou
plusieurs atome(s) d'oxygène ou de soufre,

(iii) un radical aryle, de préférence en C_6 à C_{12} , substitué par au
moins un radical alkyle halogéné tel que défini en (ii), et de préférence
deux radicaux alkyles perhalogénés en C_1 à C_3 ,

15 (iv) un radical aryle, mono-, poly- ou per-halogéné de préférence en
 C_6 à C_{12} et plus préférentiellement en C_6 , ou

(v) un radical choisi parmi $\text{R}_\text{A}-\text{CF}_2-$, $\text{R}_\text{A}-\text{CF}_2-\text{CF}_2-$, $\text{R}_\text{A}-\text{CF}_2-\text{CF}(\text{CF}_3)-$,
 $\text{CF}_3-\text{C}(\text{R}_\text{A})\text{F}-$ et $(\text{CF}_3)\text{R}_\text{A}-$ avec R_A représentant un atome d'hydrogène ou
possédant l'une quelconque des significations données ci-dessous pour
20 R_B et R_C ,

- Y représente un groupement OH , SH , NH_2 , NHR_B ou $\text{NR}_\text{B}\text{R}_\text{C}$,
avec R_B et R_C différents d'un atome d'hydrogène et représentant
indépendamment l'un de l'autre un radical choisi parmi :

(i) une chaîne alkyle, de préférence en C_1 à C_{10} , éventuellement
25 interrompue par un ou plusieurs atome(s) d'oxygène ou de soufre ou
fonction(s) carbonyle et éventuellement substituée par un ou plusieurs
atomes d'halogène ou groupes carboxyle,

(ii) une chaîne alcényle, de préférence en C_2 à C_{10} ,
éventuellement interrompue par un ou plusieurs atome(s) d'oxygène ou
30 de soufre ou fonction(s) carbonyle et éventuellement substituée par un ou
plusieurs atome(s) d'halogène ou groupe(s) carboxyle ;

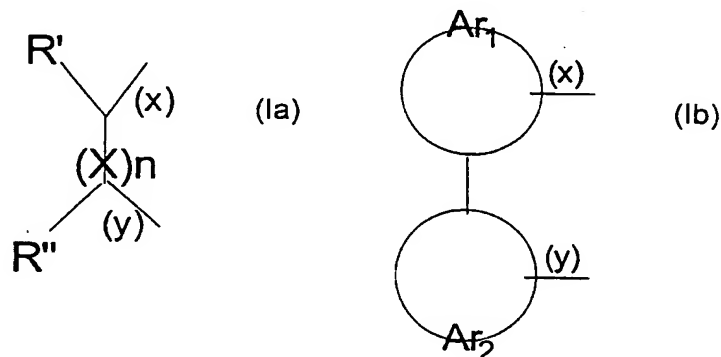
(iii) un groupe aryle, de préférence en C₆ à C₁₂, éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ou groupe(s) alkyle ou alcényle ;

(iv) un groupe arylalkyle, de préférence en C₇ à C₁₅, éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ;

(v) un groupe arylalcényle, de préférence en C₈ à C₁₅, éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ;

- A symbolise un squelette de formule générale Ia ou Ib.

10



15

dans lesquelles

- R' et R'' représentent indépendamment l'un de l'autre un radical hydrocarboné ayant de 1 à 20 atomes de carbone qui peut être un radical aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un radical cycloaliphatique saturé, insaturé, aromatique, monocyclique ou polycyclique incorporant ou non un ou plusieurs hétéroatomes sous réserve que lorsque B représente un groupement SO₂, n a pour valeur zéro, R_f représente un groupement CF₃, Y représente un groupement NH₂ alors R' et R'' ne représentent pas simultanément un noyau phényle non substitué ; ledit radical cycloaliphatique étant le cas échéant porteur d'un radical aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié avec la chaîne alkyle pouvant être interrompue par un ou plusieurs atomes d'oxygène et/ou fonction carbonyle et le cas échéant substituée de préférence en fin de chaîne par un radical cyclique aromatique ou non ; lesdits radicaux pouvant le cas échéant être substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, de préférence le fluor et/ou un ou plusieurs radicaux alkyles

en C₁ à C₈ de préférence en C₁ à C₄ ou encore les deux substituants R' et R'' sont liés entre eux de manière à constituer un radical cycloaliphatique tel que défini ci-dessus,

5 - X représente un groupement méthylène le cas échéant substitué,

- n est un entier variant de zéro à 3, et

- Ar₁ et Ar₂ symbolisent, indépendamment l'un de l'autre deux cycles aromatiques substitués ou non, condensés ou non et portant le cas échéant un ou plusieurs hétéroatomes, de préférence en C₆ à C₁₂ et
10 pouvant former des systèmes ortho ou ortho et péri-condensés entre eux,

- x et y repèrent respectivement les deux liaisons établies entre le squelette symbolisé par A et les groupements amino et Y et ses dérivés.

Au sens de la présente invention, on entend couvrir sous le terme
15 « dérivés » notamment les sels organiques ou minéraux des composés de formule I de même que leurs mélanges racémiques et leurs isomères optiquement actifs.

De manière inattendue et en contradiction avec les résultats publiés avec le dérivé trifluorométhanesulfonyle de la formule A, évoqués
20 précédemment, les inventeurs ont mis en évidence que la présence d'un groupement fortement électroattracteur au niveau de la ou de l'une des fonctions amines permettait d'améliorer significativement les réductions asymétriques de cétones lorsqu'elles sont catalysées par les complexes métalliques correspondants.

25 La cinétique de la réaction est significativement augmentée et l'énantiomère attendu est récupéré avec un taux de conversion supérieur pour un rendement énantiomérique équivalent.

C'est ainsi que le groupement électroattracteur s'avère tout particulièrement efficace lorsqu'il comprend dans sa structure au moins un
30 atome d'halogène et plus préférentiellement un atome de fluor.

Selon l'invention, le groupement électroattracteur figurant sur l'atome d'azote de la fonction amine de la formule générale I, est représenté par un groupement BRf dans lequel Rf représente

- (i) un atome d'halogène, de préférence le fluor,
- 5 (ii) un radical alkyle en C₁ à C₁₀ de préférence en C₂ à C₆, ou cycloalkyle en C₃ à C₁₀ de préférence en C₆, mono-, poly- ou perhalogéné,
- (iii) un radical phényle substitué par au moins un radical alkyle en C₁ à C₄ mono-, poly- ou per- halogéné, et de préférence deux radicaux
- 10 alkyle perhalogénés en C₁ à C₃, ou
- (iv) un radical aryle mono-, poly- ou perhalogéné en C₆.

Plus préférentiellement, Rf représente un radical CF₃, C_nF_{2n+1} avec n représentant un entier égal ou supérieur à 2 comme par exemple C₄F₉ ou un radical phényle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène de

15 préférence de fluor, ou par un ou plusieurs groupements alkyle en C₁-C₂ mono-, poly- ou per- fluoré.

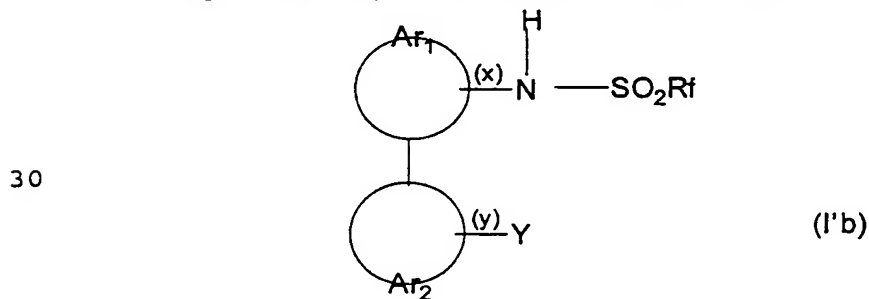
Les composés dans lesquels B représente SO₂ sont particulièrement intéressants.

Comme exemple préféré de groupements Y, on peut plus

20 particulièrement citer les radicaux NH₂ et NHR_B, avec R_B tel que défini précédemment.

Dans les formules générales précédentes et qui suivent, le ou les atomes d'halogène mentionnés à titre de substituant sont de préférence représentés par un atome de fluor.

25 Selon une première variante de l'invention, les composés de formule générale I répondent à la formule générale I'b



dans laquelle :

Rf, (x), (y) et Y sont tels que définis précédemment et Ar₁ et Ar₂ figurent ensemble un groupement aromatique.

5 Dans l'exposé qui suit de la présente invention, on entend par « aromatique » la notion classique d'aromaticité telle que définie dans la littérature, notamment par J. March « Advanced Organic Chemistry », 4^{ème} ed., John Wiley & Sons, 1992, pp 40 et suivantes. Dans le cadre de la présente invention, le dérivé aromatique peut être monocyclique ou polycyclique.

10 Dans le cas d'un dérivé monocyclique, il peut comporter au niveau de son cycle un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'azote, de phosphore, de soufre et d'oxygène. Selon un mode privilégié, il s'agit d'atomes d'azote.

15 A titre illustratif des dérivés hétéroaromatiques monocycliques convenant à la présente invention, on peut notamment citer les dérivés pyridinique, pyrimidinique, pyridosinique et pyrasinique.

20 Les atomes de carbone du dérivé aromatique peuvent également être substitués. Deux substituants vicinaux présents sur le cycle aromatique peuvent également former ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un cycle hydrocarboné de préférence aromatique et comprenant le cas échéant au moins un hétéroatome. Le dérivé aromatique est alors un dérivé polycyclique.

A titre illustratif de ce type de composés, on peut notamment citer les dérivés du naphtalène, de la quinoléine et de l'isoquinoléine.

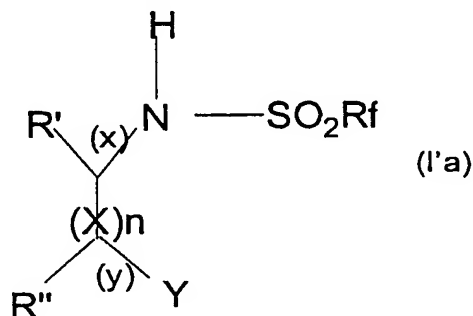
25 A titre représentatif des composés répondant à la formule générale l'b, on peut plus particulièrement citer ceux dans lesquels Ar₁ et Ar₂ figurent ensemble soit un groupement dérivant du diphényl-2,2'-diyle, soit un groupement dinaphtyle-2,2'-diyle.

30 Dans le cas où Ar₁ et Ar₂ figurent ensemble un groupement diphényl-2,2'-yle les deux noyaux phényles sont substitués de manière à bloquer la configuration de la structure correspondante.

Les composés de formule générale I dans laquelle A symbolise un squelette de formule la s'avèrent en fait tout particulièrement intéressants.

Plus préférentiellement, ces composés répondent à la formule générale l'a

5



10

dans laquelle

- Rf, X, n, (x), (y) et Y sont tels que définis ci-dessus en formule générale I, et

- R' et R'' représentent indépendamment l'un de l'autre un radical carbocyclique ou hétérocyclique, saturé, insaturé, aromatique, monocyclique ou polycyclique, sous réserve que lorsque n a pour valeur zéro, Rf représente un groupement CF₃, Y un groupement NH₂ alors R' et R'' ne représentent pas simultanément un noyau phényle non substitué ou R' et R'' peuvent être liés de manière à constituer avec les atomes de carbone qui les portent un radical carbocyclique ou hétérocyclique ayant de 4 à 20 atomes saturé, insaturé, aromatique, monocyclique ou polycyclique.

20

De préférence, Y représente un radical NH₂ ou NHR_B, avec R_B tel que défini précédemment.

25

Dans les formules générales la et l'a, R' et R'', identiques ou différents, peuvent prendre diverses significations. Différents exemples sont présentés ci-après mais ils ne sont en aucun cas limitatif.

Ainsi, R' et R'' peuvent représenter indépendamment l'un de l'autre un radical aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié.

30

Plus précisément, R' et R'' représentent un radical aliphatique, acyclique, linéaire ou ramifié ayant de préférence de 1 à 12 atomes de carbone, saturé ou comprenant une à plusieurs, généralement, 1 à 3,

doubles liaisons. La chaîne hydrocarboné peut être éventuellement interrompue par un groupe, de préférence, un hétéroatome, et plus particulièrement, un atome d'oxygène ou d'azote ou bien porteuse de substituants, par exemple, un atome d'halogène, notamment, de chlore ou un groupe $-CF_3$. Ce radical aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié peut être éventuellement porteur d'un substituant cyclique. Par cycle, on entend un cycle carbocyclique ou hétérocyclique, saturé, insaturé ou aromatique. Comme exemples de substituants cycliques, on peut envisager des substituants cycloaliphatiques, aromatiques ou hétérocycliques, notamment cycloaliphatiques comprenant 6 atomes de carbone dans le cycle ou benzéniques, ces substituants cycliques étant éventuellement eux-mêmes porteurs d'un ou plusieurs substituants.

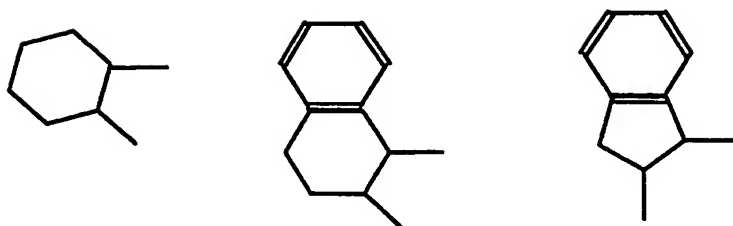
Comme exemples de tels radicaux, on peut notamment mentionner le radical benzyle.

Dans les formules générales I et I'a, les radicaux R' et R'' peuvent représenter également indépendamment l'un de l'autre un radical carbocyclique saturé ou comprenant 1 ou 2 insaturations dans le cycle, ayant généralement de 3 à 8 atomes de carbone, de préférence, 6 atomes de carbone dans le cycle ; ledit cycle pouvant être substitué. Comme exemples préférés de ce type de radicaux, on peut citer les radicaux cyclohexyles éventuellement substitués par des radicaux alkyles linéaires ou ramifiés, ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

R' et R'' peuvent être également liés pour représenter des radicaux carbocycliques ou hétérocycliques, mono- ou poly-cycliques, saturés, insaturés ou aromatiques, de préférence bicycliques ce qui signifie qu'au moins deux cycles ont deux atomes de carbone en commun. Dans le cas des composés polycycliques, le nombre d'atomes de carbone dans chaque cycle varie de préférence entre 3 et 6, le nombre total d'atomes de carbone étant égal de préférence à 5.

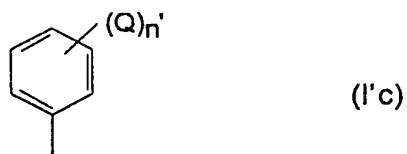
A titre illustratif de ce type de structure, on peut mentionner notamment les radicaux cycliques suivants :

5



Ainsi, les radicaux R' et R'' peuvent représenter indépendamment l'un de l'autre selon un mode préféré un radical hydrocarboné aromatique, et notamment benzénique répondant à la formule générale l'c

10



15

dans laquelle :

- n' représente un entier de 0 à 5 et

- Q un radical choisi parmi :

20

- un radical alkyle linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

- un radical alkoxy linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

- un groupe benzoyle,

- un groupe -OH,

- un groupe -NH₂,

25

- un groupe -NO₂,

- un radical phényle,

- un atome d'halogène,

- un groupe CF₃,

- un groupe SR_D, ou

30

- un groupe OR_D avec R_D répondant à la définition figurant ci-dessus pour R_B.

R' et R'' peuvent également représenter indépendamment l'un de l'autre un radical hydrocarboné aromatique polycyclique avec les cycles pouvant former entre eux des systèmes ortho- condensés, ortho- et péricondensés. On peut citer plus particulièrement un radical naphthyle ;
5 ledit cycle pouvant être substitué.

R' et R'' peuvent également représenter indépendamment l'un de l'autre un radical hétérocyclique, saturé, insaturé ou aromatique, comportant notamment 5 ou 6 atomes dans le cycle dont un ou deux hétéroatomes tels que les atomes d'azote, de soufre et d'oxygène ; les
10 atomes de carbone de cet hétérocycle peuvent également être substitués.

R' et R'' peuvent aussi représenter un radical hétérocyclique polycyclique défini comme étant soit un radical constitué par au moins deux hétérocycles aromatiques ou non contenant au moins un hétéroatome dans chaque cycle et formant entre eux des systèmes ortho-
15 ou ortho- et péri- condensés, ou soit un radical condensé par au moins un cycle hydrocarboné aromatique ou non et au moins un hétérocycle aromatique ou non formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péri- condensés ; les atomes de carbone desdits cycles pouvant éventuellement être substitués.

A titre d'exemples de groupements R' et R'' de type hétérocyclique, on peut citer entre autres, les radicaux furyle, pyrrolyle, thiényle, isoxazolyle, furazannyle, isothiazolyle, imidazolyle, pyrazolyle, pyridyle, piridazinyle, pyrimidinyle, pyrannyle et les radicaux quinolye, naphthyridinyle, benzopyrannyle, benzofurannyle, indolyle.
20

Le nombre de substituants présents sur chaque cycle dépend de la condensation en carbone du cycle et de la présence ou non d'insaturation sur le cycle. Le nombre maximum de substituants susceptibles d'être portés par un cycle est aisément déterminé par l'homme du métier.
25

A titre d'exemples des composés de formule générale l'a, on peut plus particulièrement citer ceux dans lesquels n a pour valeur 0.
30

Sont particulièrement intéressants, les composés de formule générale l'a dans laquelle :

- R' et R'' représentent tous deux un groupement phényle, sous réserve que lorsque Rf représente un groupement CF₃ et Y représente un groupement NH₂ alors au moins l'un des R' et R'' est au moins monosubstitué ou

5 - R' et R'' sont liés entre eux de manière à constituer avec les atomes de carbone qui les portent un radical cyclohexyle.

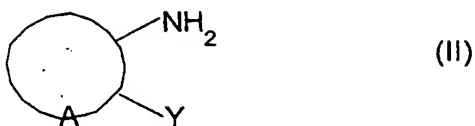
A titre représentatif de ce type de composés, on peut notamment citer le chlorure d'ammonium du (1S,2S)-N-trifluorométhanesulfonyl-1,2-cyclohexanediamine, le (1S,2S)-N-trifluorométhanesulfonyl-1,2-cyclohexanediamine, le (1S,2S)-N-trifluorométhane-phénylsulfonyl-1,2-cyclohexanediamine, le (1S,2S)-N-(Nonafluorobutanesulfonyl)-1,2-diphényléthylènediamine, le (1S,2S)-N-(Nonafluorobutanesulfonyl)-1,2-cyclohexanediamine, le (1S,2S)-N-(pentafluorophénylsulfonyl)-1,2-cyclohexanediamine, le (1S,2S)-N-(pentafluorophénylsulfonyl)-1,2-diphényléthylènediamine, le (1S,2S)-N-(3,5-bis (trifluorométhane) phénylsulfonyl)-1,2-cyclohexanediamine, le (1S,2S)-N-(3,5-bis (trifluorométhane) phénylsulfonyl) 1,2-diphényléthylènediamine.

Comme évoqué précédemment, les composés de formule générale I sont particulièrement intéressants lorsqu'ils se présentent sous une forme optiquement active.

A cet effet, les deux carbones de la formule générale I impliqués respectivement au niveau des liaisons symbolisées par (x) et (y) constituent deux centres de chiralité qui sont de préférence de même configuration.

Un autre objet de l'invention réside dans le procédé de préparation des composés de formule générale I.

Plus précisément, la présente invention a pour second objet un procédé de préparation d'un composé de formule générale I dans lequel on fait réagir un composé de formule générale II



avec A et Y étant tels que définis ci-dessus avec un composé de formule
5 générale III



avec Rf et B étant tel que définis ci-dessus et X' représentant un atome
10 d'halogène, de préférence le chlore ou le fluor ou encore dans le cas où B
représente SO₂ un groupement OSO₂Rf et en ce que l'on récupère ledit
composé de formule générale I.

En fait, les conditions opératoires retenues pour réaliser la
synthèse des composés de formule générale I selon le procédé
15 revendiqué sont généralement dictées par la nature chimique des
composés de départ. La mise en oeuvre de ce type de réaction relève en
fait des compétences de l'homme de l'art.

La réaction peut être conduite dans un solvant organique usuel et
préférentiellement dans le dichlorométhane ou 1,2-dichloroéthane.

20 La température est généralement comprise entre 0°C et le reflux
du solvant et est de préférence proche ou égale à la température
ambiante.

Généralement la réaction est conduite à pression atmosphérique.
On préfère également conduire la réaction sous atmosphère composée
25 de gaz inertes tels que l'azote ou les gaz rares, par exemple l'argon. D'un
point de vue pratique, le procédé peut être mis en oeuvre en discontinu ou
en continu.

Un mode de réalisation pratique consiste à charger le dérivé de
formule II dans le solvant puis à lui ajouter lentement l'agent de
30 sulfonylation de formule III.

La réaction est effectuée pendant un délai suffisant pour obtenir la transformation du produit de formule II en formule I. Le composé final est isolé par les techniques classiques de milieu réactionnel.

5 Il est possible de réaliser la réaction discutée ci-dessus en présence d'une base. La quantité de cette base est ajustée de manière à piéger l'acide halogéné libéré. Généralement, elle est en excès pouvant aller jusqu'à 3 fois la quantité stoechiométrique.

10 Comme évoqué précédemment, les composés de formule générale I, l'a et l'b sont tout particulièrement intéressants sous leur forme optiquement active.

C'est ainsi que la présente invention vise également l'utilisation d'un composé de formules générales I, l'a et l'b, sous une forme optiquement active pour la préparation de coordinats de complexes métalliques catalytiques utiles pour réaliser des synthèses asymétriques en chimie organique.

15 Les composés de formules I, l'a et l'b, sous une forme optiquement active, s'avèrent ainsi tout particulièrement utiles pour la préparation de coordinats de complexes métalliques catalytiques utiles pour réaliser une hydrogénation asymétrique énantiosélective de dérivés cétoniques.

20 Il a également été montré que ces mêmes composés de formules générales I, l'a et l'b, sous une forme optiquement active, pouvaient être utilisés pour préparer des coordinats de complexes métalliques catalytiques utiles pour réaliser une oxydation énantiosélective de fonctions hydroxyles.

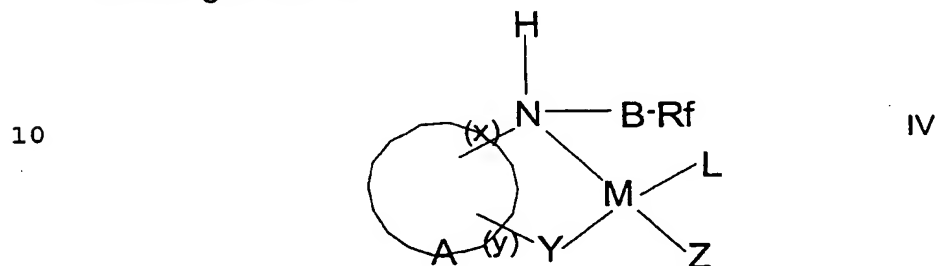
25 En conséquence, la présente invention a également pour objet un complexe métallique à base d'un métal de transition et comprenant à titre de ligand dudit métal au moins une forme optiquement active d'un composé de formules générales I, l'a et l'b, telles que définies ci-dessus.

30 Comme exemples de métaux de transition capables de former des complexes conformes à la présente invention, on peut citer notamment

les métaux tels le rhodium, le ruthénium, le rhénium, l'iridium, le cobalt, le nickel, le platine, le palladium.

Parmi les métaux précités, le rhodium, le ruthénium et l'iridium sont préférés.

5 Comme exemples de complexes métalliques conformes à la présente invention, on peut plus particulièrement citer ceux répondant à la formule générale IV



15 dans laquelle :

- A, B, Rf et Y sont tels que définis précédemment en formule I,
- les carbones portant les liaisons (x) et (y) possèdent la même configuration absolue,
- M est un métal de transition choisi parmi le rhodium, le ruthénium, le rhénium, l'iridium, le cobalt, le nickel, le platine et le paladium,
- Z représente un ligand anionique coordinant et
- L représente un ligand aliphatique insaturé comprenant au moins une double liaison ou un ligand carbocyclique ou hétérocyclique de préférence de 5 à 8 atomes et comprenant au moins une double liaison, chargé ou
- 25 non.

La valence au niveau de l'atome de métal étant susceptible de varier, la nature et le nombre de ligands L et Z sont alors ajustés en conséquence par l'homme de l'art.

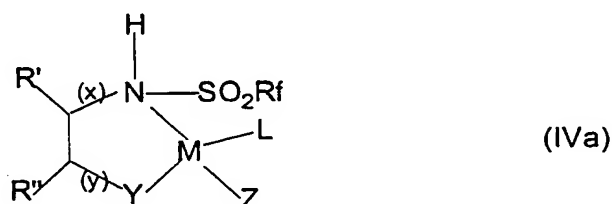
Sont tout particulièrement intéressants les composés de formule IV

30 dans laquelle

- M représente le ruthénium, le rhodium ou l'iridium,
- Z représente un atome d'halogène de préférence le chlore ou le brome,

- L représente un ligand aromatique en C₆ à C₁₂ ou un ligand cyclopentadiényle ou cyclooctatriène substitué le cas échéant par un ou plusieurs groupements alkyle en C₁ à C₄.

De préférence, ce complexe répond à la formule générale IVa



dans laquelle :

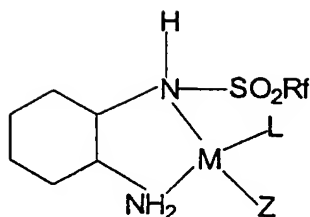
- Rf représente

- (i) un atome d'halogène, de préférence le fluor,
 - (ii) un radical alkyle en C₁ à C₁₀ ou cycloalkyle en C₃ à C₁₀, poly- ou per-halogéné,
 - (iii) un radical phényle substitué par au moins un radical en C₁ à C₄ polyhalogéné,
 - (iv) un radical phényle mono-, poly- ou per- halogéné et
- Y, L et Z sont tels que définis ci-dessus.

Selon un mode préféré, Y représente un radical NH_2 ou NHR_g , avec

R_B tel que défini précédemment.

Comme exemples plus spécifiques, on peut citer les complexes répondant à la formule générale IVb.



(IVb)

5

avec L, Z et M tels que définis ci-dessus.

Sont particulièrement intéressants les composés de formule IVb dans laquelle

- 10 - L représente un aromatique choisi parmi le benzène, le para-méthylisopropylbenzène ou l'hexaméthylbenzène,
 - Z un atome de chlore ou un atome de brome, et
 - M un atome de ruthénium.

- 15 Sont tout particulièrement intéressants les complexes conformes à la présente invention possédant à titre de ligand un composé choisi parmi le (1S,2S)-N-trifluorométhanesulfonyl-1,2-cyclohexanediamine, le (1S,2S)-N-trifluorométhanephénylsulfonyl-1,2-cyclohexanediamine, le (1S,2S)-N-N-(Nonafluorobutanesulfonyl)-1,2-diphényléthylènediamine, le (1S,2S)-N-
 20 (Nonafluorobutanesulfonyl)-1,2 cyclohexanediamine, le (1S,2S)-N-(pentafluorophénylsulfonyl)-1,2 cyclohexanediamine, le (1S,2S)-N-(pentafluorophénylsulfonyl)-1,2-diphényléthylènediamine, le (1S,2S)-N-(3,5-bis (trifluorométhane) phénylsulfonyl)1,2-cyclohexanediamine, le
 25 (1S,2S)-N-(3,5-bis (trifluorométhane) phénylsulfonyl) 1,2-diphényléthylènediamine.

- La présente invention propose également un procédé de préparation desdits complexes consistant à faire réagir une forme optiquement active d'un composé de formule générale I telle que définie
 30 ci-dessus avec le composé de métal de transition retenu dans un solvant organique approprié.

Les complexes comprenant à titre de ligand le composé de formule I précité et le métal de transition peuvent être préparés selon les procédés connus décrits dans la littérature.

Pour la préparation des complexes de ruthénium, on peut se
5 référer notamment à la publication de J.-P. Genêt [Acros Organics Acta, 1, Nr. 1, pp. 1-8 (1994)] et pour les autres complexes à l'article de Schrock R. et Osborn J.A. [Journal of the American Chemical Society, 93, pp. 2397 (1971)].

La réaction est généralement conduite à une température comprise
10 entre la température ambiante (de 15 à 25°C) et la température de reflux du solvant réactionnel.

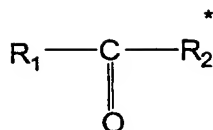
Comme exemples de solvants organiques, on peut mentionner entre autres, les hydrocarbures aliphatiques, halogénés ou non et plus particulièrement l'hexane, l'heptane, l'isooctane, le décane, le benzène, le
15 toluène, le chlorure de méthylène, le chloroforme ; des solvants de type éther ou cétone et notamment le diéthyléther, le tétrahydrofurane, l'acétone, le méthyléthylcétone ; les solvants de type alcool, de préférence, le méthanol, l'éthanol ou l'isopropanol.

Les complexes métalliques selon l'invention, récupérés selon les
20 techniques classiques (filtration ou cristallisation) sont utilisés dans des réactions d'hydrogénation asymétrique de substrats précisés ci-après.

La présente invention a également pour objet l'utilisation d'un complexe métallique tel que défini ci-dessus pour réaliser la synthèse
25 organique asymétrique et plus particulièrement la réduction asymétrique de dérivés cétoniques.

Elle vise également l'utilisation d'un complexe métallique tel que défini ci-dessus pour réaliser l'oxydation catalytique énantiosélective d'un alcool secondaire chiral sous forme d'un mélange racémique.

30 Les dérivés cétoniques susceptibles d'être hydrogénés par un complexe métallique conforme à l'invention répondent de préférence à la formule générale V



V

dans laquelle

5 - R₁ et R₂ représentent indépendamment l'un de l'autre :

(i) une chaîne alkyle, de préférence en C₁ à C₁₀, éventuellement interrompue par un ou plusieurs atome(s) d'oxygène ou de soufre ou fonction(s) carbonyle et éventuellement substituée par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes carboxyle,

10 (ii) une chaîne alcényle ou alcynyle, de préférence en C₂ à C₁₀, éventuellement interrompue par un ou plusieurs atome(s) d'oxygène ou de soufre ou fonction(s) carbonyle et éventuellement substituée par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ou groupe(s) carboxyle ;

15 (iii) un groupe aryle, de préférence en C₆ à C₁₂, éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ou groupe(s) alkyle ou alcényle ;

(iv) un groupe arylalkyle, de préférence en C₇ à C₁₅, éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ;

20 (v) un groupe arylalcényle, de préférence en C₈ à C₁₅, éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ; et

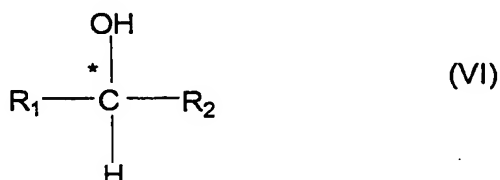
- * indique la présence éventuelle dans R₂ d'un centre d'asymétrie situé en position α de la fonction carbonyle.

25 A titre représentatif des substituants R₂ possédant un centre d'asymétrie, on peut particulièrement mentionner les radicaux R₂ dont l'atome de carbone portant le centre d'asymétrie est substitué par une fonction amine mono- ou di- substituée et par une fonction ester.

30 Avantageusement, l'utilisation d'un complexe selon l'invention pour réduire un mélange racémique de dérivés cétoniques de ce type, c'est-à-dire possédant en α de la fonction cétonique un centre d'asymétrie, permet d'obtenir le dérivé hydroxylé correspondant en contrôlant la

stéréochimie de deux centres d'asymétrie. On assiste à une résolution dynamique cinétique de l'ensemble de la molécule.

Le procédé de l'invention s'applique tout particulièrement à la préparation d'un composé hydroxyle optiquement actif de formule générale VI



10 dans laquelle :

- R₁ et R₂ représentent indépendamment l'un de l'autre :

(i) une chaîne alkyle, de préférence en C₁ à C₁₀, éventuellement interrompue par un ou plusieurs atome(s) d'oxygène ou de soufre ou fonction(s) carbonyle et éventuellement substituée par un ou plusieurs
15 atomes d'halogène ou groupes carboxyle,

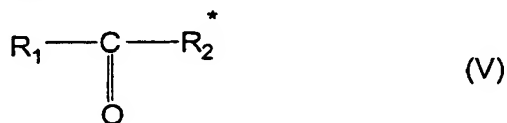
(ii) une chaîne alcényle ou alcynyle, de préférence en C₂ à C₁₀, éventuellement interrompue par un ou plusieurs atome(s) d'oxygène ou de soufre ou fonction(s) carbonyle et éventuellement substituée par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ou groupe(s) carboxyle ;

20 (iii) un groupe aryle, de préférence en C₆ à C₁₂, éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ou groupe(s) alkyle ou alcényle ;

(iv) un groupe arylalkyle, de préférence en C₇ à C₁₅, éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ;

25 (v) un groupe arylalcényle, de préférence en C₈ à C₁₅, éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène, et

- * signale la présence d'un centre de chiralité au niveau du carbone, caractérisé en ce qu'il met en oeuvre la réduction asymétrique d'un composé de formule générale V



tel que défini ci-dessus

en présence d'un complexe métallique dont le métal de transition possède à titre de ligand au moins une forme optiquement active d'un composé de formule générale I telle que définie précédemment.

5 De préférence, le complexe répond à une des formules IV précisées ci-dessus.

Selon une variante privilégiée de l'invention, le complexe est généré in situ dans le milieu réactionnel de la réduction catalytique selon le procédé évoqué ci-dessus. Ce n'est qu'une fois le complexe préparé,
10 que le dérivé cétonique de formule V à traiter est ajouté audit milieu.

La réduction asymétrique sélective dudit substrat de formule V est effectuée en utilisant donc comme catalyseur un complexe métallique selon l'invention c'est-à-dire ligandé par un dérivé optiquement actif de
15 formule générale I.

La réduction du dérivé cétonique s'effectue généralement à une température comprise entre 5°C et 100°C en présence d'un donneur d'hydrogène.

Comme il ressort des exemples ci-après, il est possible d'accélérer significativement la cinétique de la réaction en augmentant la température du milieu réactionnel sans porter préjudice au rendement énantiomérique. En conséquence, l'homme de l'art est à même de fixer la plage de température adéquate pour obtenir le meilleur compromis entre la vitesse de réaction et le rendement énantiomérique. Généralement, cette
20 température est comprise entre 20°C et 50°C.

Le donneur d'hydrogène est classiquement représenté par un alcool secondaire inférieur ou un mélange acide formique / amine tertiaire. Généralement, ce donneur d'hydrogène est utilisé à titre de solvant. A titre représentatif des alcools secondaires inférieurs, on peut notamment
25 citer le 2- ou 3- butanol et l'isopropanol.

Le complexe à base du composé de formule générale I et du métal de transition est utilisé à raison de 1/10000 à 1/1 moles par rapport au

composé carbonylé de formule générale V. Il apparaît que l'augmentation du rapport catalyseur/substrat n'a pas d'incidence significative sur l'énantiosélectivité de la réduction.

5 La réaction est réalisée de préférence dans un co-solvant organique. On fait appel à n'importe quel solvant dans la mesure où il est stable dans les conditions opératoires. On a de préférence recours à un solvant organique polaire comme le dichlorométhane.

La concentration du substrat dans le solvant varie avantageusement entre 0,01 et 3 moles par litre.

10 On peut éventuellement ajouter, lors de la réaction un composé basique. Ce composé basique peut être une base alcaline telle que l'hydroxyde de sodium ou de potassium ou bien une amine primaire, secondaire ou tertiaire, et plus particulièrement la pyridine, la pypéridine, la triéthylamine, et de préférence la triéthylamine. Il active le catalyseur en
15 générant l'hydrure métallique correspondant.

Comme mentionné précédemment, la mise en oeuvre des composés de formule générale I à titre de ligands permet d'améliorer significativement l'excès énantiomérique et la cinétique dans certaines réactions asymétriques, notamment dans les réactions d'hydrogénation
20 de fonctions cétoniques en alcools secondaires.

Les exemples qui figurent ci-après sont présentés à titre illustratif et non limitatif de la présente invention.

EXEMPLE 1

25 Trifluorométhanesulfonylation de la diaminocyclohexane.

Dans un ballon tricol de 100 ml, muni d'une ampoule d'addition, d'une sonde de température et d'un barreau aimanté avec agitation par un agitateur magnétique.

30 On charge :

- 4,82 g de (1S,2S)-1,2-cyclohexanediamine,
- 7,11 g de chlorure de trifluorométhanesulfonyle, et

- 40 ml de dichlorométhane.

On commence par charger la diamine et le dichlorométhane puis on établit une atmosphère de gaz inertes (azote). Le mélange réactionnel est refroidi à une température de 3°C à l'aide d'un bain de glace. On charge lentement (durée de 30 min) l'agent de sulfonylation au moyen d'une ampoule d'addition. Le mélange réactionnel est laissé remonter à température ambiante (22°C) sous agitation pendant deux heures puis le précipité formé filtré. On le rince avec du diéthyléther. On sèche le produit sous vide.

On récupère 9,24 g d'un solide blanc correspondant au chlorure d'ammonium du (1S,2S)-N-trifluorométhanesulfonyl-1,2-cyclohexanediamine ce qui correspond à un rendement de 74 %.

Dans un erlenmeyer de 100 ml, on charge 3,99 g du solide et 15 ml d'eau distillée. On ajuste le pH de cette phase aqueuse entre 7 et 8 par ajout d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2M. On laisse 16 heures à température ambiante. On filtre le produit cristallisé. On le sèche sous vide. 1,78 g de (1S,2S)-N-trifluorométhanesulfonyl-1,2-cyclohexanediamine sont récupérés avec un rendement de 51 %.

EXEMPLE 2

Trifluorométhanephénylesulfonylation de la diaminocyclohexane.

Dans un ballon de 10 ml on charge :

- 50 mg de (1S,2S)-1,2- cyclohexanediamine,
- 89 mg de chlorure de 4-trifluorométhanephénylesulfonyl,
- 4,5 ml de dichlorométhane.

On commence par charger la diamine et le dichlorométhane puis on établit une atmosphère de gaz inertes (azote). Le mélange réactionnel est refroidi à une température de 3°C à l'aide d'un bain de glace. On additionne lentement le chlorure de 4-trifluorométhanephénylesulfonyl à l'aide d'une seringue. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 5 heures. On dilue avec 5 ml de dichlorométhane puis

la solution est lavée avec une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (8ml) puis séchée sur Na_2SO_4 . Après évaporation du solvant, on récupère 102 mg d'une poudre blanche correspondant au (1S,2S)-N-(4-trifluorométhanesulfonyl)-1,2-cyclohexanediamine ce qui
5 correspond à un rendement de 88 %.

EXEMPLE 3

Trifluorométhanésulfonylation de la 1,2-diphényléthylènediamine.

10 Dans un ballon tricol de 100 ml, muni d'une ampoule d'addition, d'une sonde de température et d'un barreau aimanté avec agitation par un agitateur magnétique, on charge :

- 4,97 g de (1S,2S)-1,2-diphényléthylènediamine,
- 3,94 g de chlorure de trifluorométhanésulfonyle, et
- 15 - 30 ml de dichlorométhane.

On commence par charger la diamine et le dichlorométhane puis on établit une atmosphère de gaz inertes (azote). Le mélange réactionnel est refroidi à une température de 3°C à l'aide d'un bain de glace. On charge lentement (durée de 30 min) l'agent de sulfonylation au moyen
20 d'une ampoule d'addition. Le mélange réactionnel est laissé remonter à température ambiante (22°C) sous agitation pendant deux heures et le précipité blanc formé filtré. On ajoute 20 ml de dichlorométhane puis on lave la phase organique avec une solution aqueuse d'HCl 2M et avec de l'eau saturée en NaCl. On concentre la phase organique puis on filtre le
25 solide blanc formé. On sèche sous vide le solide blanc.

On récupère 1,8 g de (1S,2S)-N-trifluorométhanésulfonyl-1,2-diphényléthylènediamine.

EXEMPLE 4

30 Réduction de l'acétophénone.

On utilise à titre de milieu réducteur un mélange composé de :

- isopropanol / KOH
- $[\text{RuCl}_2(\text{p-cymène})]_2$
- (1S,2S)-N-trifluorométhanesulfonyl-1,2-cyclohexanediamine.

Dans un ballon de 250 ml, muni d'un réfrigérant, d'un barreau
5 aimanté avec agitation par un agitateur magnétique, on charge :
- 10 mmoles d'acétophénone
- $5 \cdot 10^{-2}$ mmole de $[\text{RuCl}_2(\text{p-cymène})]_2$
- 0.1 mmole de (1S,2S)-N-trifluorométhanesulfonyl-1,2-
cyclohexanediamine
10 - 0.25 mmole de KOH et
- 100 ml d'isopropanol.

On commence par charger le complexe de ruthénium, le ligand et
20 ml d'isopropanol puis on établit une atmosphère d'argon. On chauffe le
milieu réactionnel à une température de 80°C pendant 30 min. On charge
15 alors 80 ml d'isopropanol, la potasse et l'acétophénone. On laisse le
mélange réactionnel sous agitation pendant 72 heures à 22°C. On dose le
produit formé à savoir le 1-phényléthanol ainsi que l'excès
énantiomérique par chromatographie en phase gazeuse.

On obtient 68% du 1-phényléthanol avec un excès énantiomérique
20 de 82% en faveur de l'isomère S.

EXEMPLES 5 ET 6

Réduction de l'acétophénone.

25 On utilise comme milieu réducteur :
- un mélange azéotropique d'acide formique et de triéthylamine
- le $[\text{RuCl}_2(\text{p-cymène})]_2$ comme complexe métallique et
- le (1S,2S)-N-trifluorométhanesulfonyl-1,2-cyclohexanediamine ou
le (1S,2S)-N-trifluorométhanesulfonyl-1,2-diphényléthylènediamine
30 comme ligand chiral.

Dans un ballon de 25 ml, muni d'un barreau aimanté avec agitation
par un agitateur magnétique, on charge :

- 10 mmoles d'acétophénone
- 0.05 mmole de $[\text{RuCl}_2(\text{p-cymène})]_2$
- 0.1 mmole de ligand
- 2 ml d'acide formique
- 5 - 3 ml de triéthylamine.

On commence par charger le complexe de ruthénium, le ligand et 10 ml d'isopropanol. On établit une atmosphère d'argon puis on chauffe le milieu réactionnel à une température de 80°C pendant 30 min. On évapore le solvant sous pression réduite et on obtient un solide de couleur
10 rouge.

Dans un autre ballon de 25 ml, refroidi par un bain de glace et muni d'un barreau aimanté avec agitation par un agitateur magnétique, on charge 3 ml de triéthylamine, 2 ml d'acide formique et 10 mmoles d'acétophénone. On purge le mélange réactionnel avec de l'argon puis on
15 transfère cette solution dans le ballon contenant le catalyseur.

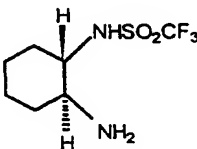
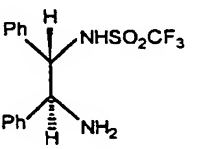
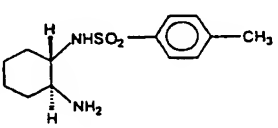
On laisse le mélange réactionnel à une température ambiante (22°C) sous agitation. La durée de la réaction est mentionnée dans le tableau ci-après.

On dose le produit formé à savoir le (1S)-1-phényléthanol par
20 chromatographie en phase gazeuse.

Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau 1 ci-après :

Ce tableau rend également compte de la réduction de l'acétophénone en présence d'un ligand non conforme à la présente invention, le (1S,2S)-N-tosyl-1,2-cyclohexanediamine.

Tableau 1

Exemple	ligand	durée	Rendement	e.e.
5		72 h	85 %	91 %
6		45 h	99 %	93 %
Témoin		38 h	1 %	—

On note que seuls les ligands portant des atomes de fluor sur le
 5 carbone en α du groupement sulfonyle sont efficaces.

EXEMPLES 7 ET 8

Réduction de l'acétophénone.

10 On utilise le même milieu réducteur que l'exemple 5 dont on reproduit le mode opératoire en modifiant la température.

Les résultats sont consignés dans le tableau suivant :

Tableau 2

Exemple	Température	Durée	Rendement	e.e.
7	5°C	15 jours	27 %	92 %
8	50°C	5 h	99 %	88 %

Il s'avère possible d'augmenter la vitesse de réaction par chauffage
5 du milieu réactionnel sans porter préjudice au rendement énantiomérique.

EXEMPLE 9

Réduction de l'acétophénone.

10 On utilise le même milieu réducteur que l'exemple 5 dont on reproduit le mode opératoire en modifiant le rapport substrat / catalyseur.

On effectue donc la réduction sur 1 mmole d'acétophénone au lieu de 10 mmoles dans l'exemple 5 en gardant toute chose égale par ailleurs.

15 On obtient, au bout de 21 heures à 22°C, 99% du 1-phényléthanol avec un excès énantiomérique de 92% en faveur de l'isomère S.

Il apparaît que l'augmentation du rapport catalyseur/substrat n'a pas d'incidence significative sur l'énantiosélectivité de la réduction.

EXEMPLES 10 ET 11

20 Réduction de l'acétophénone.

On utilise le même milieu réducteur que l'exemple 5 dont on reproduit le mode opératoire mais en modifiant la nature du complexe

métallique. Le complexe retenu est ligandé avec le (1S, 2S) N-trifluorométhanesulfonyl-1,2-cyclohexanediamine.

Tableau 3

Ref Ex.	Complexe métallique	Durée	Rendement	e.e.
10	$[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$	96 h	52	90
11	$[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$	72 h	86	89
5	$[\text{RuCl}_2(\text{p-cymène})]$	72 h	85	91

5

Les résultats sont comparables en terme d'énantiosélectivité.

EXEMPLES 12 ET 13

Réduction de la 3',4'-diméthoxyacétophénone.

10

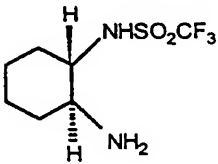
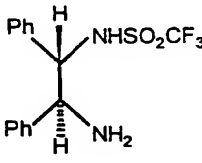
On utilise le même milieu réducteur que l'exemple 5 dont on reproduit le mode opératoire en utilisant soit le ligand préparé dans l'exemple 1, soit le ligand préparé dans l'exemple 3.

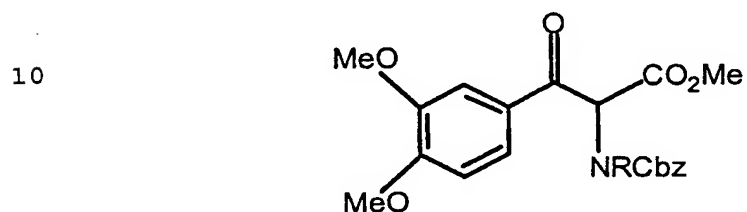
15

La durée est mentionnée dans le tableau ci-après. On dose le produit formé à savoir le (R)-3',4'-diméthoxy-1-phényléthanol par chromatographie liquide haute performance.

Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau 4 ci-après :

Tableau 4

Ref ex.	Ligand	Rendement	e.e.
12		93 %	75 %
13		87 %	80 %

5 EXEMPLE 14Préparation des dérivés β -keto- α -acide aminé 1a, 1b.Les dérivés β -cétonique- α -acide aminé utilisés sont les suivants :

1a,b

a : R=Me

b : R=H

15

- Préparation du (3,4)-diméthoxyphényl)-2-(benzoyloxycarbonyl)méthylamino-3-oxopropanoate de méthyle (1a).

20 A du LHMDs hexamethyldisilazane de lithium refroidi à -78°C (1,06 M dans le THF, 2 équivalents) est ajoutée une solution de Cbz-Sar-Ome

(1 équivalent, 0,5 g/ml dans le THF), dans le THF. Après agitation pendant 1 heure, une solution du chlorure de l'acide 3,4-diméthoxybenzoïque (1 eq., 0,5 g/ml THF) est ajouté via une canule. Le milieu réactionnel est agité pendant 30 min, versé dans une solution aqueuse saturée en NH_4Cl et extrait avec EtOAc. La phase organique est séchée avec une solution de chlorure de sodium suivie par du $\text{MgSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Par concentration on obtient un sirop de couleur ambrée dans un rendement quantitatif.

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ 2.84-2.86 (m, 3H, Nme), 3.62-3.91 (m, 9H, CO_2Me , 2xOMe), 5.13-5.14 (m, 2H, CH_2Ph), 6.12 et 6.40 (2s, 0.8H, CH keto), 6.58-7.62 (m, 8H, CH_2Ph).

- Préparation du (3,4)-diméthoxyphényl)-2-(benzoyloxycarbonyl)méthylamino-3-oxopropanoate de méthyle (1b).

L'acide aminé cétonique 1b est préparé à partir du chlorure de l'acide 3,4-diméthoxybenzoïque suivant le protocole décrit pour le dérivé 1a. Le résidu concentré est ensuite purifié par chromatographie (éluant: hexane/EtOAc 3:1, puis 2:1) et cristallisé (hexane/EtOAc) pour conduire un rendement de 60 % en dérivé 1b.

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ 3.62 et 3.74 (2 br s, 3H, CO_2Me), 3.94 et 3.98 (2s, 6H, 2xOMe), 5.15 (s, 2H, CH_2Ph), 5.97 et 6.00 (d, 1.9H, CH keto ; $J=7.9\text{Hz}$), 6.20 et 6.22 (d, 0.9H, NH ; $J=7.9\text{Hz}$), 6.94-7.83 (m, 8H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{Ph}$).

EXEMPLE 15

Hydrogénations asymétriques par transfert hydrogène de dérivés β -keto- α -acide aminé à l'aide de complexes Ru(II) chiraux.

Le protocole général mis en œuvre est le suivant :

$[\text{RuCl}_2(p\text{-cym})]_2$ et la diamine chirale (1,5 équivalent par rapport atome de Ruthénium) sont agités dans de l'*iso*-propanol (1 ml, sec) à 80-

85°C pendant 3 heures sous argon. Après refroidissement à la température ambiante, l'acide aminé cétonique (1 mmole) dans le dichlorométhane (1 ml distillé sur du CaH₂) et un mélange d'acide formique-triéthylamine (5:2, 1 ml) sont ajoutés consécutivement.

5 L'agitation est maintenue à 50°C au temps indiqué dans le tableau 5. Le milieu réactionnel est ensuite extrait à l'acétate d'éthyle (15 ml) en présence d'une solution saturée de bicarbonate de sodium (15 ml). La phase organique est ensuite lavée avec une solution de chlorure de sodium (15 ml), séchée sur MgSO₄ et concentrée de manière à conduire

10 au dérivé hydroxy- de l'acide aminé attendu.

Les dérivés threo-2a et erythro-2a obtenus à l'issu de l'hydrogénation catalytique sont caractérisés par RMN :

15 - threo-(3,4-diméthoxyphényl)-2-[(benzoyloxycarbonyl)méthylamino]-3-hydroxypropanoate de méthyle (threo-2a).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 2.92 et 3.08 (2 br s, 3H, Nme), 3.69-3.91 (m, 9H, CO₂Me, 2xOMe), 4.71-5.39 (m, 4H, CHN, CH₂Ph, CHOH), 6.83-6.93(m, 3H, C₆H₃), 7.15-7.35 (m, 5H, CH₂Ph).

20 - erythro-(3,4-diméthoxyphényl)-2-[(benzoyloxycarbonyl)méthylamino]-3-hydroxypropanoate de méthyle (erythro-2a).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 2.58 et 2.60 (2 br s, 3H, NMe), 3.65 et 3.74 (2s, 3H, CO₂Me), 3.80 et 3.87 (2s, 6H, 2xOMe), 4.08-4.17 (m, 1H, CHN), 4.71 (br s, 1H, OH), 5.04-5.26 (m, 3H, CH₂Ph, CHOH), 6.72-6.92 (m, 3H, C₆H₃), 7.24-7.39 (m, 5H, CH₂Ph).

25

Les composés 2a,b (0,5 mmoles) sont ensuite déprotégés selon le protocole suivant :

30 On les agite avec 10% de Pd-C (15 mg) et HCO₂NH₄ (0,13 g, 4 eq.) dans le méthanol toute une nuit. Le mélange est ensuite filtré sur Célite,

concentré, et extrait avec le dichlorométhane (10 ml) en présence d'une solution saturée de chlorure de sodium (5 ml) et une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (2 ml). La phase organique est séchée (Na₂SO₄) et concentrée pour conduire à environ 95% de 2a,b. Avant la détermination
5 de l'excès énantiomérique par HPLC sur colonne Chiralpack AD, l'échantillon est purifié sur plaque PLC (CH₂Cl₂/EtOH 40 :1).

Les produits ainsi obtenus sont caractérisés par RMN.

L'ester threo-(3,4-diméthoxyphényl)-N-méthylsérine de méthyle
10 (threo-2a).

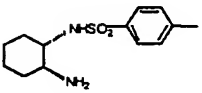
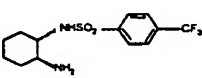
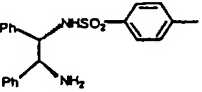
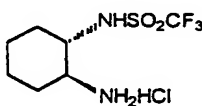
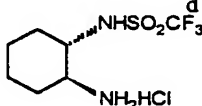
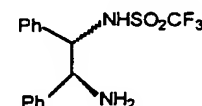
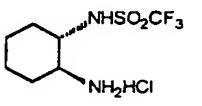
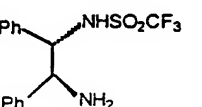
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) :δ 2.41 (s, 3H, Nme), 3.20 (d, 1H., CHN ;J=7.9Hz), 3.56 (s, 3.56 (s, 3H, CO₂Me), 3.87 et 3.89 (2s, 6H, 2xOMe), 4.53 (d, 1H, CHOH :J=7.9Hz), 6.82-6.92 (3H, m, C₆H₃).

L'ester erythro -(3,4-diméthoxyphényl)-N-méthylsérine de méthyle
15 (erythro-2a).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) :δ 2.42 (s, 3H, Nme), 3.53 (d, 1H., CHN ;J=5.7Hz), 3.69 (s, 3H, CO₂Me), 3.87 et 3.88 (2s, 6H, 2xOMe), 4.93
20 (d, 1H, CHOH :J=5.7Hz), 6.76-6.84 (3H, m, C₆H₃).

Le tableau 5 ci-après rend compte des conditions opératoires en termes de temps et rapport substrat/catalyseur retenus pour chaque ligand chiral testé et des rendements en dérivés hydroxyles obtenus ainsi qu'en énantiomères.

Tableau 5

essai	substrat	diamine chirale	Conditions		produits		
			S/C	Temps, h	conv., % ^a	threo / erythro ^b	%ee ^c
1	1a		40	96	25	97/3	72
2	1a		40	95	65	95/5	94
3	1a		40	62	75	95/5	82
4	1a		40	72	>95	95/5	98
5	1a		40	72	100	88/12	86
6	1a		40	35	100	95/5	99
7	1b		40	42	100	94/4	
8	1b		40	15	100	92/8	

- 5 ^a Estimé par analyse ¹H-RMN
 ^b Déterminé par analyse ¹H-RMN à 300 MHz du composé 3 déprotégé
 ^c Déterminé par analyse HPLC en utilisant une colonne Chiralpack AD
 ^d [RuCl₂(benzène)] est utilisé.

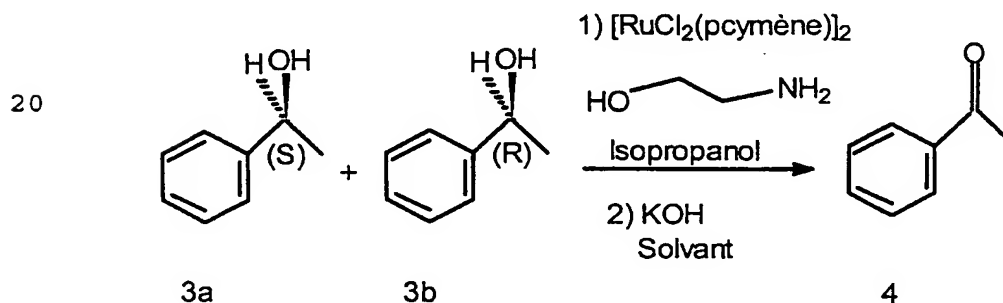
On note que l'énantiosélectivité est plus faible lorsque les ligands chiraux ne sont pas conformes à l'invention (essais 1 et 3).

- 10 De plus, il est nécessaire de prolonger significativement la réaction
dans le temps pour ces deux essais afin d'obtenir un rendement énantiomérique significatif.

EXEMPLE 16

- 15 Oxydation catalytique à l'aide de complexes de ruthénium selon l'invention.

L'oxydation est réalisée selon le schéma réactionnel suivant :



25

- 30 Dans un monocol de 25 ml, on introduit le complexe de ruthénium (31mg, 0.05mmol), le ligand (2 éq.) en solution dans 10ml d'isopropanol. Le milieu réactionnel est porté à 80°C sous atmosphère d'argon pendant ¾ d'heure. On concentre à sec à l'évaporateur rotatif puis on introduit l'alcool racémique 3a-3b (1.2g, 10 mmol, 200 éq.) et le solvant (5 ml). Le mélange est alors dégazé par barbotage d'argon pendant ½ heure puis, on ajoute la potasse en poudre (14mg, 0.25mmol, 5 éq.). Le milieu est agité sous atmosphère d'argon à 30°C.

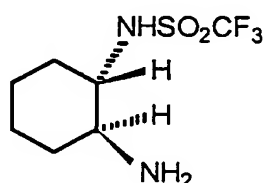
On suit la réaction par CPG : colonne CYCLODEX B 236M
 25mx0.25µm ; température initiale de la colonne 100°C ; température
 finale de la colonne 150°C ; rate 2°C/min. ; température de l'injecteur
 150°C ; température du détecteur 240°C ; volume injecté 2µl ; Temps de
 5 rétention de la cyclopentanone = 2.25 min., du cyclopentanol = 2.6 min.n
 de l'acétophénone 5 = 6.6min., de 4=9.2min., de 3=9.8 min.

Par CCM : éluant éther de pétrole/acétate d'éthyle 95/5 ; révélateur
 UV ; Rf acétophénone=0.44 ; Rf phényl éthanol = 0.28.

10 1) Essai avec un ligand chiral :

- Le premier ligand répond à la formule suivante :

15



20

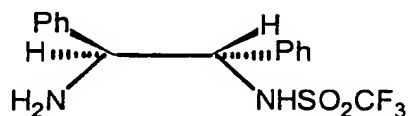
Cet essai est réalisé dans l'acétone. Le milieu réactionnel est
 orange et devient marron en cours de réaction. Après 6 heures à 30°C, on
 obtient, en pourcentage surface, 50% de 4 et un excès énantiomérique de
 64% en faveur de l'alcool 3b.

25

En reprenant cet essai dans la cyclopentanone, on obtient un
 mélange réactionnel rouge qui devient marron en cours de réaction. Après
 6 heures à 30°C, on obtient, en pourcentage surface, 44% de 4 et un
 excès énantiomérique de 52% en faveur de l'alcool 3b.

- Le second ligand répond à la formule suivante :

30



Un premier essai réalisé dans l'acétone conduit à un milieu réactionnel rose. Après 5 heures à 30°C, on obtient, en pourcentage surface, 53% de 4 et un excès énantiomérique de 85% en faveur de l'alcool 3b.

5

Le même essai réalisé dans la cyclopentanone conduit à un milieu réactionnel rouge. Après 5 heures à 30°C, on obtient, en pourcentage surface, 41 % de 4 et un excès énantiomérique de 85% en faveur de l'alcool 3b.

10

EXEMPLE 17

(1S,2S)-N-(Nonafluorobutanesulfonyl)-1,2-diphényléthylènediamine

A une solution de (1S,2S)-1,2-diphényléthylènediamine (100 mg, 0,47 mmol) et de 4-diméthylaminopyridine (57 mg, 0,47 mmol) dans l'acétonitrile (5 ml), on ajoute du fluorure de nonafluorobutanesulfonyle (100 µl, 0,56 mmol). Après agitation une nuit entière, une nouvelle partie de fluorure de nonafluorobutanesulfonyle est ajoutée (100 µl, 0,56 mmol). Le mélange est ajouté une journée, concentré et extrait entre l'eau (10 ml) et l'acétate d'éthyle (20 ml). La phase organique est séchée (Na₂SO₄) et concentrée de manière à obtenir un mélange du produit de départ et du produit final. On réalise une purification par chromatographie (EtOAc/MeOH 40.1) suivie par un traitement avec de l'éther pour obtenir un composé sous forme cristalline (115 mg, 49 %).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) : 4,41 (d, 1H, CHNH₂ ; J=3,0 Hz), 4,76 (d, 1H, CHNH ; J=3,0 Hz), 7,38 (m, 10H, 2 x Ph).

25

EXEMPLE 18

Hydrogénation asymétrique au moyen d'un complexe de ruthénium comprenant à titre de ligand le composé de l'exemple 17.

30

[RuCl₂(p-cymène)]₂ (12,5 µmol) et (1S,2S)-N-(nonafluorobutanesulfonyl)-1,2-diphényléthylènediamine (30 µmol, 1,2 eq. par atome de ruthénium) sont agités dans de l'isopropanol (1 ml) à 80°C pendant 2 heures. L'oxopropanoate de méthyle 2-
5 [(benzyloxycarbonyl)méthylamino]-3-(3,4-diméthoxyphényl) (0,40 g, 1 mmol) dans le dichlorométhane (1 ml) et HCO₂H-Et₃N (5.2, 1 ml) sont ensuite successivement ajoutés à température ambiante. L'agitation est maintenue à 45 °C pendant 27 heures de manière à obtenir 10 % de conversion. Le mélange réactionnel est ensuite extrait entre l'acétate
10 d'éthyle et une solution saturée de NaHCO₃, la phase organique est lavée avec une solution de chlorure de sodium, séchée (MgSO₄) et concentrée. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) : threo/erythro=95,5.

EXEMPLE 19

15 le (1S,2S) -N- [3,5-Bis (trifluorométhane)phénylsulfonyl]-1,2-cyclohexanediamine.

Dans un tricol de 50 ml, muni d'une ampoule d'addition, d'une sonde de température et d'un barreau aimanté avec agitation par un
20 agitateur magnétique :

On charge :

-0,50 g de (1S,2S)-1,2-cyclohexanediamine,

-1.37 g de chlorure de 3,5-bis(trifluorométhane)phénylsulfonyl, et

-20 ml de dichlorométhane.

25 On commence par charger le chlorure de sulfonyl et le dichlorométhane puis on établit une atmosphère de gaz inertes (azote). Le mélange réactionnel est refroidi à une température de 3°C à l'aide d'un bain de glace. On charge lentement (durée 10 min) la diamine en solution dans du dichlorométhane (10 ml) au moyen d'une ampoule d'addition. Le
30 mélange réactionnel est laissé remonter à température ambiante (22°C) sous agitation pendant deux heures. Le milieu réactionnel est dilué avec

30 ml de dichlorométhane puis lavé avec 10 ml d'HCl (2M). La phase aqueuse est ajustée à un pH entre 7 et 8 par ajout d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2M puis est extraite avec 2 x 25 ml de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ puis évaporée sous vide. On récupère 330 mg d'un solide blanc correspondant au (1S,2S)-N-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzènesulfonyl]-1,2-cyclohexanediamine.

EXEMPLE 20

10 (1S,2S)-N- [3,5-Bis (trifluorométhane) benzènesulfonyl] 1,2-diphényléthylènediamine.

Dans un tricol de 50 ml, muni d'une ampoule d'addition, d'une sonde de température et d'un barreau aimanté avec agitation par un agitateur magnétique :

On charge :

- 2 g de (1S,2S)-1,2-diphényléthylènediamine,
- 2.94g de chlorure de 3,5-bis(trifluorométhyl)benzènesulfonyl, et
- 25 ml de dichlorométhane.

20 On commence par charger la diamine et le dichlorométhane (20 ml) puis on établit une atmosphère de gaz inertes (azote). Le mélange réactionnel est refroidi à une température de 3°C à l'aide d'un bain de glace. On charge lentement (durée 10 min) le chlorure de sulfonyl en solution dans du dichlorométhane (5 ml) au moyen d'une ampoule d'addition. Le mélange réactionnel est laissé remonter à température ambiante (22°C) sous agitation pendant deux heures puis le solide formé est filtré. Le solide est mis en solution dans du dichlorométhane (50 ml) puis cette phase organique est lavée avec de l'eau distillée (10ml). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ puis évaporée sous vide. On

25

30 récupère 2.2 g d'un solide blanc correspondant au (1S,2S)-N-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzènesulfonyl]-1,2-diphényléthylène diamine.

EXEMPLE 21

(1S,2S)-N-(pentafluorobenzènesulfonyl)1,2-cyclohexanediamine.

5 Dans un tricol de 50 ml, muni d'une sonde de température et d'un barreau aimanté avec agitation par un agitateur magnétique :

On charge :

-0,50 g de (1S,2S)-1,2-cyclohexanediamine,

-650 µl de chlorure de pentafluorobenzènesulfonyle, et

10 -10 ml de dichlorométhane.

On commence par charger la diamine et le dichlorométhane puis on établit une atmosphère de gaz inertes (azote). Le mélange réactionnel est refroidi à une température de 3°C à l'aide d'un bain de glace. On charge lentement (durée 5 min) le chlorure de sulfonyle au moyen d'une
15 seringue. Le mélange réactionnel est laissé remonter à température ambiante (22°C) sous agitation pendant deux heures. Le milieu réactionnel est dilué avec 30 ml de dichlorométhane puis lavé avec 10 ml d'HCl (2M). La phase aqueuse est ensuite ajustée à un pH entre 7 et 8 par ajout d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2M puis est
20 extraite avec 2 x 25 ml de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ puis évaporée sous vide. On récupère 250 mg d'un solide blanc correspondant au (1S,2S)-N-pentafluorobenzènesulfonyl-1,2-cyclohexanediamine.

25 EXEMPLE 22

(1S,2S)-N-(pentafluorobenzènesulfonyl)1,2-diphényléthylènediamine.

Dans un tricol de 50 ml, muni d'une ampoule d'addition, d'une sonde de température et d'un barreau aimanté avec agitation par un
30 agitateur magnétique :

On charge :

- 2.15 g de (1S,2S)-1,2-diphényléthylènediamine,
- 500 µl de chlorure de pentafluorobenzènesulfonyle, et
- 25 ml de dichlorométhane.

On commence par charger la diamine et le dichlorométhane (20 ml)
5 puis on établit une atmosphère de gaz inertes (azote). Le mélange réactionnel est refroidi à une température de 3°C à l'aide d'un bain de glace. On charge lentement (durée 30 min) le chlorure de sulfonyle en solution dans du dichlorométhane (5 ml) au moyen d'une ampoule d'addition. Le mélange réactionnel est laissé remonter à température
10 ambiante (22°C) sous agitation pendant deux heures puis le solide formé est filtré. La phase organique est lavée successivement avec 5 ml d'HCl (2M) et 5 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl, séchée sur Na₂SO₄ puis évaporée sous vide. On récupère 1.01 g d'un solide blanc correspondant au chlorure d'ammonium de la (1S,2S)-N-
15 pentafluorobenzène sulfonyl-1,2-diphényléthylène diamine.

EXEMPLE 23

(1S,2S)-N-(nonafluorobutanesulfonyl)1,2-cyclohexanediamine.

20

Dans un tricol de 50 ml, muni d'une ampoule d'addition, d'une sonde de température et d'un barreau aimanté avec agitation par un agitateur magnétique :

On charge :

- 25
- 1.0 g de (1S,2S)-1,2-cyclohexanediamine,
 - 3.5 ml de fluorure de nonafluorobutanesulfonyle,
 - 6.9 ml de diisopropyléthylamine, et
 - 15 ml de dichlorométhane.

On commence par charger la diamine et le dichlorométhane (20 ml)
30 puis on établit une atmosphère de gaz inertes (azote). Le mélange réactionnel est refroidi à une température de 3°C à l'aide d'un bain de

glace. On charge la base puis lentement (durée 10 min) le fluorure de sulfonyle. Le mélange réactionnel est laissé remonter à température ambiante (22°C) sous agitation pendant six heures. Le milieu réactionnel est dilué avec du diéthyl éther (50 ml) puis lavé successivement avec
5 3x10ml d'HCl (2M) et 5 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est ensuite séchée sur Na₂SO₄ puis évaporée sous vide. Le résidu obtenu est cristallisé dans du diéthyl éther et on récupère 0.70 g d'un solide blanc correspondant au chlorure d'ammonium du (1S,2S)-N-nonafluorobutanesulfonyl-1,2-cyclohexane diamine.

10

EXEMPLE 24

Réduction de l'acétophénone.

On utilise comme milieu réducteur :

15

- un mélange azéotropique d'acide formique et de triéthylamine

- le [RuCl₂(p-cymène)]₂ comme complexe métallique et

- le (1S,2S)-N-(3,5-bis(trifluorométhane)benzènesulfonyl) 1,2
cyclohexane diamine : ligand 1,

20 - le (1S,2S)-N-(3,5-bis-(trifluorométhane)benzènesulfonyl)1,2-
diphényléthylène diamine : ligand 2,

- le (1S,2S)-N-(pentafluorobenzènesulfonyl 1,2 cyclohexane
diamine : ligand 3,

- le (1S,2S)-N-(pentafluorobenzènesulfonyl)) 1,2-diphényléthylène
diamine : ligand 4, et

25 - le (1S,2S)-N-(nonafluorobutanesulfonyl) 1,2 cyclohexane
diamine : ligand 5.

comme ligands chiraux.

Dans un ballon de 25 ml, muni d'un barreau aimanté avec agitation
par un agitateur magnétique, on charge :

30

- 10 mmoles d'acétophénone

- 0.05 mmole de [RuCl₂(p-cymène)]₂

- 0.1 mmole du ligand considéré

- 2 ml d'acide formique
- 3 ml de triéthylamine.

On commence par charger le complexe de ruthénium, le ligand et 10 ml d'isopropanol. On établit une atmosphère d'argon puis on chauffe le milieu réactionnel à une température de 80°C pendant 30 min. On évapore le solvant sous pression réduite et on obtient un solide de couleur rouge.

Dans un autre ballon de 25 ml, refroidi par un bain de glace et muni d'un barreau aimanté avec agitation par un agitateur magnétique, on charge 3 ml de triéthylamine, 2 ml d'acide formique et 10 mmoles d'acétophénone. On purge le mélange réactionnel avec de l'argon puis on transfère cette solution dans le ballon contenant le catalyseur.

On laisse le mélange réactionnel à une température ambiante (22°C) sous agitation. La durée de la réaction est mentionnée dans le tableau ci-après.

On dose le produit formé à savoir le (1S)-1-phényléthanol par chromatographie en phase gazeuse.

Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau 6 ci-après :

Tableau 6

ligand	Durée	Rendement	e.e.
1	94 h	91 %	95 %
2	48 h	98 %	97 %
3	96 h	57 %	91 %
4	25 h	99 %	97 %
5	72 h	99 %	93 %

On note que l'ensemble des ligands testés conduit à un e.e. satisfaisant.

EXEMPLE 25

Réduction de la 3',4'-diméthoxyacétophénone.

On utilise le même milieu réducteur que l'exemple 24 dont on
5 reproduit le mode opératoire en utilisant soit le ligand 1, soit le ligand 2.

La durée est mentionnée dans le tableau ci-après. On dose le produit formé à savoir le (R)-3',4'-diméthoxy-1-phényléthanol par chromatographie liquide haute performance.

Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau 7 ci-après :

10

Tableau 7

Ligand	durée	Rendement	e.e.
ligand 1 de l'exemple 24	20 h	85 %	91 %
ligand 2 de l'exemple 24	8 h	88 %	91 %

EXEMPLE 26

15 Réduction du benzoylacétate d'éthyle.

On utilise le même milieu réducteur que l'exemple 24 dont on reproduit le mode opératoire en utilisant le ligand préparé dans l'exemple 1, à savoir le (1S,2S)-N-(trifluorométhanesulfonyl)-1,2
20 cyclohexanediamine, ou le ligand 2 de l'exemple 24.

La durée est mentionnée dans le tableau ci-après.

Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau 8 ci-après :

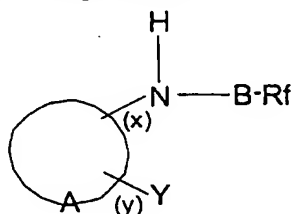
Tableau 8

Ligand	Durée	Rendement	e.e.
ligand de l'exemple 1	8 h	57 %	73 %
ligand 2 de l'exemple 24	72 h	67 %	95 %

REVENDICATIONS

1. Composé de formule générale I

5



(I)

dans laquelle

10

- B représente

(i) $-\text{CO}-$, ou(ii) $-\text{SO}_2-$,

- Rf représente

(i) un atome d'halogène, de préférence le fluor,

15

(ii) un radical alkyle de préférence en C_1 à C_{12} ou cycloalkyle de préférence en C_3 à C_{12} , mono-, poly- ou per-halogéné dont la chaîne halogénoalkyle est éventuellement interrompue par un ou plusieurs atome(s) d'oxygène ou de soufre,

20

(iii) un radical aryle, de préférence en C_6 à C_{12} , substitué par au moins un radical alkyle halogéné tel que défini en (ii),

(iv) un radical aryle, mono-, poly- ou per-halogéné de préférence en C_6 à C_{12} , ou

25

(v) un radical choisi parmi $\text{R}_\text{A}-\text{CF}_2$, $-\text{R}_\text{A}-\text{CF}_2-\text{CF}_2-$, $\text{R}_\text{A}-\text{CF}_2-\text{CF}(\text{CF}_3)-$, $\text{CF}_3-\text{C}(\text{R}_\text{A})\text{F}-$ et $(\text{CF}_3)\text{R}_\text{A}-$ avec R_A représentant un atome d'hydrogène ou possédant l'une quelconque des significations données ci-dessous pour R_B et R_C ,

- Y représente un groupement OH , SH , NH_2 , NHR_B ou $\text{NR}_\text{B}\text{R}_\text{C}$, avec R_B et R_C différents d'un atome d'hydrogène et représentant indépendamment l'un de l'autre un radical choisi parmi :

30

(i) une chaîne alkyle, de préférence en C_1 à C_{10} , éventuellement interrompue par un ou plusieurs atome(s) d'oxygène ou de soufre ou

fonction(s) carbonyle et éventuellement substituée par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes carboxyle,

(ii) une chaîne alcényle, de préférence en C₂ à C₁₀, éventuellement interrompue par un ou plusieurs atome(s) d'oxygène ou de soufre ou fonction(s) carbonyle et éventuellement substituée par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ou groupe(s) carboxyle ;

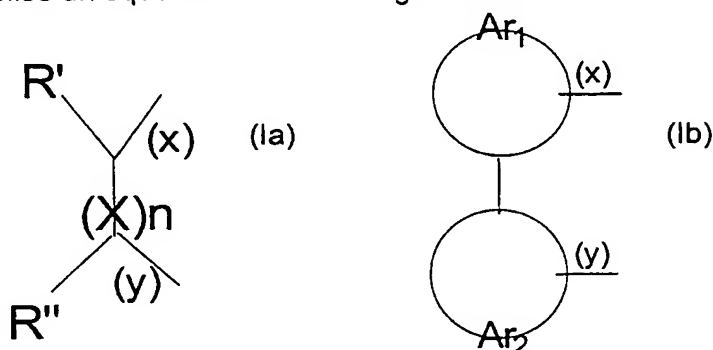
(iii) un groupe aryle, de préférence en C₆ à C₁₂, éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ou groupe(s) alkyle ou alcényle ;

(iv) un groupe arylalkyle, de préférence en C₇ à C₁₅, éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ;

(v) un groupe arylalcényle, de préférence en C₈ à C₁₅, éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ;

- A symbolise un squelette de formule générale Ia ou Ib.

15



20

dans lesquelles

- R' et R'' représentent indépendamment l'un de l'autre un radical hydrocarboné ayant de 1 à 20 atomes de carbone qui peut être un radical aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un radical cycloaliphatique saturé, insaturé, aromatique, monocyclique ou polycyclique, incorporant ou non un ou plusieurs hétéroatomes sous réserve que lorsque B représente un groupement SO₂, n a pour valeur zéro, R_f représente un groupement CF₃, Y représente un groupement NH₂ alors R' et R'' ne représentent pas simultanément un noyau phényle non substitué ; ledit radical cycloaliphatique étant le cas échéant porteur d'un

25

30

radical aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié avec la chaîne alkyle pouvant être interrompue par un ou plusieurs atomes d'oxygène et/ou fonction carbonyle et le cas échéant substituée de préférence en fin de chaîne par un radical cyclique aromatique ou non ; lesdits radicaux
5 pouvant le cas échéant être substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, de préférence le fluor et/ou un ou plusieurs radicaux alkyles en C₁ à C₆ de préférence en C₁ à C₄ ou encore les deux substituants R' et R'' sont liés entre eux de manière à constituer un radical cycloaliphatique tel que défini ci-dessus,

- 10 - X représente un groupement méthylène le cas échéant substitué,
 - n est un entier variant de zéro à 3, et
 - Ar₁ et Ar₂ symbolisent, indépendamment l'un de l'autre deux cycles aromatiques substitués ou non, condensés ou non et portant le cas
15 échéant un ou plusieurs hétéroatomes, de préférence en C₆ à C₁₂ et pouvant former des systèmes ortho ou ortho et péri-condensés entre eux,
 - x et y repèrent respectivement les deux liaisons établies entre le squelette symbolisé par A et les groupements amino et Y
et ses dérivés.

20

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que B représente un groupement -SO₂-.

25 3. Composé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que Y représente un groupement NH₂ ou NHR_B avec R_B tel que défini en revendication 1.

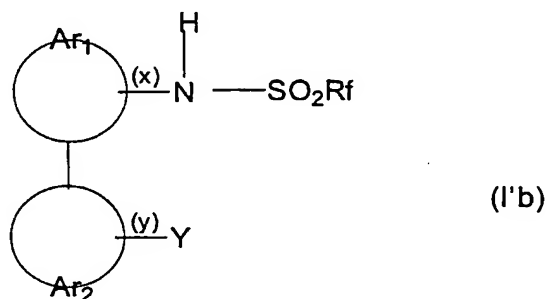
 4. Composé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que R_f représente

- 30 (i) un atome d'halogène, de préférence le fluor,
 (ii) un radical alkyle en C₁ à C₁₀ ou cycloalkyle en C₃ à C₁₀ mono-poly- ou per-halogéné,

- (iii) un radical phényle substitué par au moins un radical alkyle en C_1 à C_4 mono- poly- ou per- halogéné, ou
- (iv) un radical aryle mono-, poly- ou perhalogéné en C_6 .

5. Composé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que Rf représente un radical CF_3 , C_4F_9 , ou un radical phényle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène de préférence de fluor, ou par un ou plusieurs groupements alkyle en C_1 - C_2 mono-, poly- ou per-fluoré.

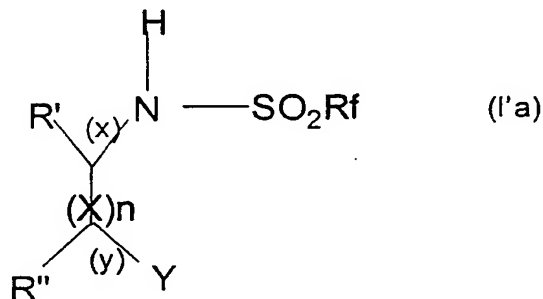
6. Composé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en qu'il répond à la formule générale l'b



dans laquelle :

Rf, (x), (y) et Y sont tels que définis dans l'une des revendications 1 à 5 et Ar_1 et Ar_2 figurent ensemble un groupement dérivant du diphenyl-2, 2'-diyle ou un groupement dinaphtyl-2,2'-diyle.

7. Composé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale l'a



dans laquelle

- R_f, X, n, (x), (y) et Y sont tels que définis ci-dessus en formule générale

5 l, et

- R' et R'' représentent indépendamment l'un de l'autre un radical carbocyclique ou hétérocyclique, saturé, insaturé, aromatique, monocyclique ou polycyclique, sous réserve que lorsque n a pour valeur zéro, R_f représente un groupement CF₃, Y un groupement NH₂ alors R' et

10 R'' ne représentent pas simultanément un noyau phényle non substitué ou R' et R'' peuvent être liés de manière à constituer avec les atomes de carbone qui les portent un radical carbocyclique ou hétérocyclique, ayant de 1 à 20 atomes de carbone saturé, insaturé, aromatique, monocyclique ou polycyclique.

15

8. Composé selon l'une des revendications 1 à 5 ou 7, caractérisé en ce que n a pour valeur 0.

9. Composé selon l'une des revendications 1 à 5 ou 7 et 8,
20 caractérisé en ce que R' et R'' sont liés entre eux de manière à constituer avec les atomes de carbone qui les portent un radical cyclohexyle.

10. Composé selon l'une des revendications 1 à 5 et 7 à 9, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi

- 25 - chlorure d'ammonium du (1S,2S)-N-trifluorométhanesulfonyl-1,2-cyclohexanediamine,
- (1S,2S)-N-trifluorométhanesulfonyl-1,2-cyclohexanediamine,
- (1S,2S)-N-trifluorométhanephénylsulfonyl-1,2-cyclohexanediamine,
- (1S,2S)-N-N-(Nonafluorobutanesulfonyl)-1,2-diphényléthylènediamine,
30 - (1S,2S)-N-(Nonafluorobutanesulfonyl)-1,2 cyclohexanediamine,
- (1S,2S)-N-(pentafluorophénylsulfonyl)-1,2 cyclohexanediamine,
- (1S,2S)-N-(pentafluorophénylsulfonyl)-1,2-diphényléthylènediamine,

- (1S,2S)-N-(3,5-bis (trifluorométhane) phénylsulfonyl)1,2-cyclohexanediamine, et
- (1S,2S)-N-(3,5-bis (trifluorométhane) phénylsulfonyl) 1,2-diphényléthylènediamine.

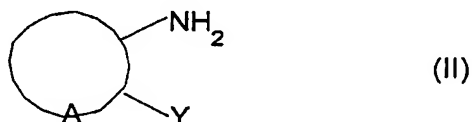
5

11. Composé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il se présente sous une forme optiquement active.

12. Composé selon l'une des revendications précédentes,
10 caractérisé en ce que les deux carbones de la formule générale I, impliqués respectivement au niveau des liaisons symbolisées par (x) et (y) constituent deux centres de chiralité de même configuration.

13. Procédé de préparation d'un composé de formule générale I tel
15 que décrit dans l'une des revendications 1 à 12, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule générale II

20



avec A et Y étant tels que définis en revendications 1 à 12 avec un composé de formule générale III

25



avec Rf et B étant tels que définis en revendications 1 à 5 et X' représentant un atome d'halogène, de préférence le chlore ou le fluor ou un groupement OSO_2Rf et en ce que l'on récupère ledit composé de
30 formule générale I.

14. Procédé de préparation selon la revendication 13, caractérisé en ce que la réaction est réalisée en présence d'une base.

5 15. Procédé de préparation selon la revendication 13 ou 14, caractérisé en ce que l'on fait réagir le composé de formule générale II avec le composé de formule générale III dans un rapport molaire II/III inférieur ou égal à 1.

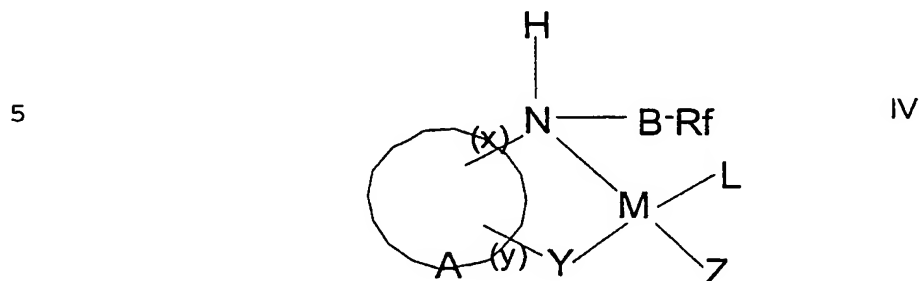
10 16. Utilisation d'un composé de formule générale I tel que défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 et sous une forme optiquement active pour la préparation de coordinats de complexes métalliques catalytiques utiles pour réaliser des synthèses asymétriques en chimie organique.

15 17. Utilisation d'un composé de formule générale I tel que défini dans l'une des revendications 1 à 12 et sous une forme optiquement active pour la préparation de coordinats de complexes métalliques catalytiques utiles pour réaliser une hydrogénation asymétrique énantiosélective de dérivés cétoniques.

20 18. Utilisation d'un composé de formule générale I tel que défini dans l'une des revendications 1 à 12 sous une forme optiquement active, pour la préparation de coordinats de complexes métalliques catalytiques utiles pour réaliser une oxydation énantiosélective de fonctions
25 hydroxyles.

19. Complexe métallique à base d'un métal de transition et comprenant à titre de ligand dudit métal au moins une forme optiquement active d'un composé de formule générale I tel que définie dans l'une des
30 revendications 1 à 12.

20. Complexe métallique selon la revendication 19, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale IV



10 dans laquelle :

- A, B, Rf et Y sont tels que définis dans l'une des revendications 1 à 12,
- les carbones portant les liaisons (x) et (y) possèdent la même configuration absolue,
- M est un métal de transition choisi parmi le rhodium, le ruthénium, le
- 15 rhénium, l'iridium, le cobalt, le nickel, le platine et le palladium,
- Z représente un ligand anionique coordinant, et
- L représente un ligand aliphatique insaturé comprenant au moins une double liaison ou un ligand carbocyclique ou hétérocyclique de préférence de 5 à 8 atomes et comprenant au moins une double liaison, chargé ou
- 20 non.

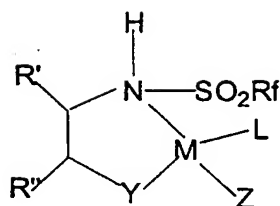
21. Complexe selon la revendication 20, caractérisé en ce que

- M représente le ruthénium, le rhodium ou l'iridium,
- Z représente un atome d'halogène de préférence le chlore ou le brome,
- 25 - L représente un ligand aromatique en C₆ à C₁₂ ou un motif cyclopentadiényle ou cyclooctatriène substitués le cas échéant par un ou plusieurs groupements alkyle en C₁ à C₄.

22. Complexe selon la revendication 19 ou 21, caractérisé en ce

30 qu'il répond à la formule générale IVa

5

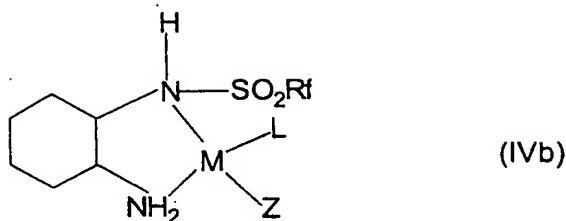


(IVa)

dans laquelle :

- R' et R'' représentent indépendamment l'un de l'autre un radical
- 10 carbocyclique ou hétérocyclique en C₁ à C₂₀ saturé, insaturé, aromatique, monocyclique ou polycyclique tel que défini précédemment, sous réserve que lorsque Rf représente un groupement CF₃, Y un groupement NH₂ alors R' et R'' ne représentent pas simultanément un noyau phényle non substitué ou R' et R'' sont liés entre eux de manière à constituer avec les
- 15 atomes de carbone qui les portent un radical carbocyclique ou hétérocyclique de 4 à 20 atomes saturé, insaturé, aromatique, monocyclique ou polycyclique, et
- Rf représente
 - (i) un atome d'halogène, de préférence le fluor,
 - 20 (ii) un radical alkyle en C₁ à C₁₀ ou cycloalkyle en C₃ à C₁₀, poly- ou per-halogéné,
 - (iii) un radical phényle substitué par au moins un radical en C₁ à C₄ polyhalogéné,
 - (iv) un radical phényle mono-, poly- ou perhalogéné et
 - 25 - Y, L et Z sont tels que définis ci-dessus.

23. Complexe selon l'une des revendications 19 à 22, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale IVb.



avec L, Z et M tels que définis en revendication 20 ou 21.

24. Complexe selon la revendication 22 ou 23, caractérisé en ce que

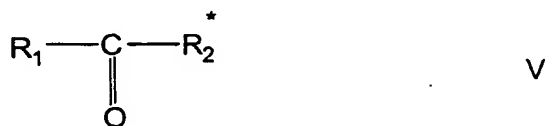
- L représente un aromatique choisi parmi le benzène, le para-méthylisopropylbenzène ou l'hexaméthylbenzène,
- Z un atome de chlore ou un atome de brome, et
- M un atome de ruthénium.

25. Complexe selon l'une des revendications 19 à 24, caractérisé en ce qu'il possède à titre de ligand au moins un composé choisi parmi le (1S,2S)-N-trifluorométhanesulfonyl-1,2-cyclohexanediamine, le (1S,2S)-N-trifluorométhane-phénylsulfonyl-1,2-cyclohexanediamine, le (1S,2S)-N-(Nonafluorobutanesulfonyl)-1,2-diphényléthylènediamine, le (1S,2S)-N-(Nonafluorobutanesulfonyl)-1,2 cyclohexanediamine, le (1S,2S)-N-(pentafluorophénylsulfonyl)-1,2 cyclohexanediamine, le (1S,2S)-N-(pentafluorophénylsulfonyl)-1,2-diphényléthylènediamine, le (1S,2S)-N-(3,5-bis (trifluorométhane) phénylsulfonyl)-1,2-cyclohexanediamine, le (1S,2S)-N-(3,5-bis (trifluorométhane) phénylsulfonyl) 1,2-diphényléthylènediamine.

26. Procédé de préparation d'un complexe selon l'une des revendications 19 à 25, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé de formule générale I tel que défini en revendications 1 à 12 et sous une forme optiquement active avec le composé de métal de transition retenu dans un solvant organique approprié.

27. Utilisation d'un complexe métallique tel que défini dans l'une des revendications 19 à 25 pour procéder à la réduction asymétrique d'un dérivé cétonique.

- 5 28. Utilisation selon la revendication 27, caractérisée en ce que le composé portant la fonction cétonique répond à la formule générale V.



10

dans laquelle

- R₁ et R₂ représentent indépendamment l'un de l'autre :

- (i) une chaîne alkyle, de préférence en C₁ à C₁₀, éventuellement interrompue par un ou plusieurs atome(s) d'oxygène ou de soufre ou fonction(s) carbonyle et éventuellement substituée par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes carboxyle,

- (ii) une chaîne alcényle ou alcynyle de préférence en C₂ à C₁₀, éventuellement interrompue par un ou plusieurs atome(s) d'oxygène ou de soufre ou fonction(s) carbonyle et éventuellement substituée par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ou groupe(s) carboxyle ;

- (iii) un groupe aryle, de préférence en C₆ à C₁₂, éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ou groupe(s) alkyle ou alcényle ;

- (iv) un groupe arylalkyle, de préférence en C₇ à C₁₅, éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ;

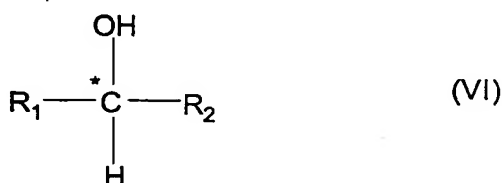
- (v) un groupe arylalcényle, de préférence en C₈ à C₁₅, éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ;

- * indique la présence éventuelle R₂ d'un centre d'asymétrie situé en position α de la fonction carbonyle.

30

29. Procédé de préparation d'un alcool secondaire optiquement actif de formule générale VI

5



dans laquelle :

10 - R₁ et R₂ représentent indépendamment l'un de l'autre :

(i) une chaîne alkyle, de préférence en C₁ à C₁₀, éventuellement interrompue par un ou plusieurs atome(s) d'oxygène ou de soufre ou fonction(s) carbonyle et éventuellement substituée par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes carboxyle,

15 (ii) une chaîne alcényle ou alcynyle, de préférence en C₂ à C₁₀, éventuellement interrompue par un ou plusieurs atome(s) d'oxygène ou de soufre ou fonction(s) carbonyle et éventuellement substituée par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ou groupe(s) carboxyle ;

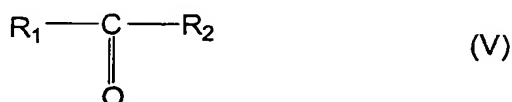
20 (iii) un groupe aryle, de préférence en C₆ à C₁₂, éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ou groupe(s) alkyle ou alcényle ;

(iv) un groupe arylalkyle, de préférence en C₇ à C₁₅, éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ;

25 (v) un groupe arylalcényle, de préférence en C₈ à C₁₅, éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène, et

- * signale la présence d'un centre de chiralité au niveau du carbone, caractérisé en ce qu'il met en oeuvre la réduction asymétrique d'un composé de formule générale V

30



tel que défini en revendication 28, en présence d'un complexe métallique dont le métal de transition possède à titre de ligand au moins une forme optiquement active d'un composé de formule générale I telle que définie en revendications 1 à 12.

5

30. Procédé selon la revendication 29, caractérisé en ce que le complexe métallique est tel que défini en revendications 20 à 25.

31. Procédé selon la revendication 29 ou 30, caractérisé en ce que
10 le complexe est utilisé à raison de 1/10.000 à 1/1 par rapport au composé carbonylé de formule générale V.

32. Procédé selon l'une des revendications 29 à 31, caractérisé en ce que la réaction est réalisée en présence d'un donneur d'hydrogène.

15

33. Utilisation d'un complexe métallique tel que défini dans l'une des revendications 19 à 25 pour réaliser l'oxydation catalytique énantiosélective d'un alcool secondaire chiral sous forme d'un mélange racémique.

20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/TR 00/01662

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07B53/00 C07B41/02 C07B41/06 C07C311/09 C07C311/20
 C07C29/143 C07C33/20 C07C269/06 C07C271/28 C07C45/29
 C07C49/78

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07B C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>J.J. BECKER, ET AL.: "Synthesis and characterisation of chiral platinum(II) sulphonamides: (dppe)Pt(NN) and (dppe)Pt(NO) complexes" INORGANIC CHEMISTRY, vol. 38, no. 4, 22 February 1999 (1999-02-22), pages 798-801, XP000884083 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0020-1669 * compounds 3a, 4a *</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1,2,4,5, 7,8,11, 16,19,26

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 October 2000

Date of mailing of the international search report

06/11/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

English, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 00/01662

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>B.T. CHO, ET AL.: "Catalytic enantioselective reactions. Part 12. Enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes catalysed by zinc complexes modified with chiral beta-sulphonamido alcohols"</p> <p>SYNTHETIC COMMUNICATIONS, vol. 29, no. 3, 14 January 1999 (1999-01-14), pages 521-531, XP000879317</p> <p>Marcel Dekker, Basel, CH</p> <p>ISSN: 0039-7911</p> <p>* compound 1b *</p> <p>---</p>	<p>1,2,4,5, 7-9, 11-17, 19, 26-29,31</p>
X	<p>L.T ARMISTEAD, ET AL.: "Synthesis and structure of chiral titanium(IV) complexes containing N-substituted amino alcohols"</p> <p>ORGANOMETALLICS, vol. 17, no. 19, 14 September 1998 (1998-09-14), pages 4232-4239, XP000884073</p> <p>American Chemical Society, Washington, DC, US</p> <p>ISSN: 0276-7333</p> <p>* compounds 1a, 2a *</p> <p>---</p>	<p>1,2,4,5, 7,8, 11-16, 19,26</p>
A	<p>S. HASHIGUCHI, ET AL.: "Asymmetric transfer hydrogenation of aromatic ketones catalysed by chiral ruthenium(II) complexes"</p> <p>JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 117, no. 28, 19 July 1995 (1995-07-19), pages 7562-7563, XP002092422</p> <p>American Chemical Society, Washington, DC, US</p> <p>ISSN: 0002-7863</p> <p>cited in the application</p> <p>the whole document</p> <p>---</p>	<p>1,16,27</p>
X	<p>D. XU, ET AL.: "Ethyl trifluoroacetate: a powerful reagent for differentiating amino groups"</p> <p>TETRAHEDRON LETTERS, vol. 36, no. 41, 9 October 1995 (1995-10-09), pages 7357-7360, XP002093313</p> <p>Elsevier Science Publishers, Amsterdam, NL</p> <p>ISSN: 0040-4039</p> <p>* table, entries 4, 5, 6 *</p> <p>---</p> <p>-/--</p>	<p>1-5,7-9, 11-15</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern: 1al Application No

PCT/FR 00/01662

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	A. PAU, ET AL.: "Amides and formamides with antioceptive activity" IL FARMACO, vol. 48, no. 9, September 1993 (1993-09), pages 1291-1299, XP002131412 Società Chimica Italiana, Pavia, IT ISSN: 0014-827X * compound 40 *	1,2,4,5, 7-9, 13-15
X	Y. KAWAKAMI, ET AL.: "An asymmetric synthesis of lactones from cyclic acid anhydrides with chiral binaphthyldiamines" AGRICULTURAL AND BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 50, no. 3, March 1986 (1986-03), pages 693-698, XP002131413 Agricultural Chemical Society of Japan, Tokyo, JP ISSN: 0002-1369 * compound 1b *	1-6, 11-13
X	US 4 098 904 A (J. SZMUSZKOVICZ) 4 July 1978 (1978-07-04) examples 3,5,17,24,31,36,38	1-5,7-9, 13-15
X	K. MIKAMI, ET AL.: "Lanthanide bis(trifluoromethanesulphonyl)amides as a new type of asymmetric catalysts for hetero Diels-Alder reaction with Danishefsky's diene in the presence of water" SYNLETT, vol. 95, no. 9, September 1995 (1995-09), pages 975-977, XP002131414 Thieme Verlag, Stuttgart, DE ISSN: 0936-5214 * table 1, line 11 *	1,2,4,5, 7,8,11, 12

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/TR 00/01662

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4098904 A	04-07-1978	AU 515054 B	12-03-1981
		AU 2984077 A	26-04-1979
		BE 860727 A	10-05-1978
		CA 1072558 A	26-02-1980
		CH 643817 A	29-06-1984
		DE 2749984 A	18-05-1978
		ES 463877 A	16-12-1978
		FR 2370722 A	09-06-1978
		GB 1588460 A	23-04-1981
		JP 1380696 C	28-05-1987
		JP 53063352 A	06-06-1978
		JP 61048494 B	24-10-1986
		NL 7711934 A	17-05-1978
		US 4215114 A	29-07-1980
		US 4192885 A	11-03-1980
		US 4152459 A	01-05-1979
		US 4179501 A	18-12-1979
		US 4197308 A	08-04-1980
		US 4148914 A	10-04-1979
		US 4153717 A	08-05-1979
		ZA 7706240 A	26-07-1978

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demar internationale No
PCT/FR 00/01662

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 C07B53/00 C07B41/02 C07B41/06 C07C311/09 C07C311/20 C07C29/143 C07C33/20 C07C269/06 C07C271/28 C07C45/29 C07C49/78					
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB					
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 C07B C07C C07D					
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche					
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) WPI Data, EPO-Internal					
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS					
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents				no. des revendications visées
X	J.J. BECKER, ET AL.: "Synthesis and characterisation of chiral platinum(II) sulphonamides: (dppe)Pt(NN) and (dppe)Pt(NO) complexes" INORGANIC CHEMISTRY, vol. 38, no. 4, 22 février 1999 (1999-02-22), pages 798-801, XP000884083 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0020-1669 * composés 3a, 4a *				1,2,4,5, 7,8,11, 16,19,26
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe </div>					
* Catégories spéciales de documents cités:					
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>					
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée			Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale		
24 octobre 2000			06/11/2000		
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Fonctionnaire autorisé		
			English, R		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 00/01662

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>B.T. CHO, ET AL.: "Catalytic enantioselective reactions. Part 12. Enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes catalysed by zinc complexes modified with chiral beta-sulphonamido alcohols"</p> <p>SYNTHETIC COMMUNICATIONS, vol. 29, no. 3, 14 janvier 1999 (1999-01-14), pages 521-531, XP000879317</p> <p>Marcel Dekker, Basel, CH</p> <p>ISSN: 0039-7911</p> <p>* composé 1b *</p>	1,2,4,5, 7-9, 11-17, 19, 26-29,31
X	<p>---</p> <p>L.T ARMISTEAD, ET AL.: "Synthesis and structure of chiral titanium(IV) complexes containing N-substituted amino alcohols"</p> <p>ORGANOMETALLICS, vol. 17, no. 19, 14 septembre 1998 (1998-09-14), pages 4232-4239, XP000884073</p> <p>American Chemical Society, Washington, DC, US</p> <p>ISSN: 0276-7333</p> <p>* composés 1a, 2a *</p>	1,2,4,5, 7,8, 11-16, 19,26
A	<p>---</p> <p>S. HASHIGUCHI, ET AL.: "Asymmetric transfer hydrogenation of aromatic ketones catalysed by chiral ruthenium(II) complexes"</p> <p>JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 117, no. 28, 19 juillet 1995 (1995-07-19), pages 7562-7563, XP002092422</p> <p>American Chemical Society, Washington, DC, US</p> <p>ISSN: 0002-7863</p> <p>cité dans la demande</p> <p>le document en entier</p>	1,16,27
X	<p>---</p> <p>D. XU, ET AL.: "Ethyl trifluoroacetate: a powerful reagent for differentiating amino groups"</p> <p>TETRAHEDRON LETTERS, vol. 36, no. 41, 9 octobre 1995 (1995-10-09), pages 7357-7360, XP002093313</p> <p>Elsevier Science Publishers, Amsterdam, NL</p> <p>ISSN: 0040-4039</p> <p>* table, entrées 4,5,6 *</p> <p>---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-5,7-9, 11-15

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/TR 00/01662

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	A. PAU, ET AL.: "Amides and formamides with antioceptive activity" IL FARMACO, vol. 48, no. 9, septembre 1993 (1993-09), pages 1291-1299, XP002131412 Società Chimica Italiana, Pavia, IT ISSN: 0014-827X * composé 40 *	1,2,4,5, 7-9, 13-15
X	Y. KAWAKAMI, ET AL.: "An asymmetric synthesis of lactones from cyclic acid anhydrides with chiral binaphthyldiamines" AGRICULTURAL AND BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 50, no. 3, mars 1986 (1986-03), pages 693-698, XP002131413 Agricultural Chemical Society of Japan, Tokyo, JP ISSN: 0002-1369 * composé 1b *	1-6, 11-13
X	US 4 098 904 A (J. SZMUSZKOVICZ) 4 juillet 1978 (1978-07-04) exemples 3,5,17,24,31,36,38	1-5,7-9, 13-15
X	K. MIKAMI, ET AL.: "Lanthanide bis(trifluoromethanesulphonyl)amides as a new type of asymmetric catalysts for hetero Diels-Alder reaction with Danishefsky's diene in the presence of water" SYNLETT, vol. 95, no. 9, septembre 1995 (1995-09), pages 975-977, XP002131414 Thieme Verlag, Stuttgart, DE ISSN: 0936-5214 * table 1, ligne 11 *	1,2,4,5, 7,8,11, 12

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs au... membres de familles de brevets

Demar 'internationale No

PCT/IR 00/01662

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4098904 A	04-07-1978	AU 515054 B	12-03-1981
		AU 2984077 A	26-04-1979
		BE 860727 A	10-05-1978
		CA 1072558 A	26-02-1980
		CH 643817 A	29-06-1984
		DE 2749984 A	18-05-1978
		ES 463877 A	16-12-1978
		FR 2370722 A	09-06-1978
		GB 1588460 A	23-04-1981
		JP 1380696 C	28-05-1987
		JP 53063352 A	06-06-1978
		JP 61048494 B	24-10-1986
		NL 7711934 A	17-05-1978
		US 4215114 A	29-07-1980
		US 4192885 A	11-03-1980
		US 4152459 A	01-05-1979
		US 4179501 A	18-12-1979
		US 4197308 A	08-04-1980
		US 4148914 A	10-04-1979
		US 4153717 A	08-05-1979
		ZA 7706240 A	26-07-1978